



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035165

(51)<sup>8</sup> C07C 229/50; A61K 31/196; A61P  
25/24

(13) B

(21) 1-2018-05106

(22) 18/04/2017

(86) PCT/JP2017/016125 18/04/2017

(87) WO 2017/183734 A1 26/10/2017

(30) 2016-083147 18/04/2016 JP

(45) 25/04/2023 421

(43) 25/04/2019 373A

(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan

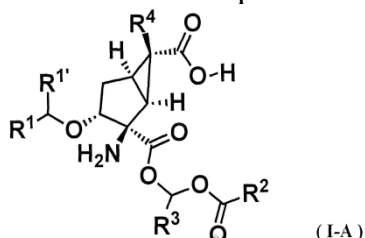
(72) OTAKE, Norikazu (JP); HASHIHAYATA, Takashi (JP); MATSUDA, Yohei (JP);  
MASUDA, Seiji (JP); YAMAUCHI, Yuko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT AXIT AMIN Ở DẠNG TIỀN DƯỢC CHẤT, THUỐC VÀ CHẾ PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất axit amin ở dạng tiền dược chất có công thức chung (I-A) mà là dạng tiền dược chất của dẫn xuất axit amin mà là chất đối kháng thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2, hoặc muối dược dụng của nó.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất axit amin ở dạng tiền dược chất có công thức chung (I-A) mà là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn vận động kèm theo sự co cứng cơ, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, suy não, phù não, các rối loạn do tủy sống, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch, v.v. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc và chế phẩm chứa hợp chất này.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-alkoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic ở dạng tiền dược chất và hợp chất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic hữu ích làm thuốc. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-alkoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic và dẫn xuất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic ở dạng tiền dược chất, mà là các hợp chất mà đóng vai trò làm các chất đối kháng của các thụ thể mGlu2 và mGlu3 thuộc phân nhóm 2 của các thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGlu) và hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn vận động kèm theo sự co cứng cơ, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, suy não, phù não, các rối loạn do tủy sống, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch. Sáng chế còn đề cập đến việc phát hiện thấy các tiền dược chất của các hợp chất (dạng hoạt tính) đóng vai trò làm các chất đối kháng của các thụ thể mGlu2 và mGlu3 gia tăng khả năng hấp thụ qua đường miệng và gia tăng sự có mặt của các dạng hoạt tính *in vivo*.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa được phân loại thành 3 nhóm theo tính tương đồng về trình tự, các cơ chế tải nạp tín hiệu và các đặc tính dược lý. Trong số chúng, các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 (các thụ thể mGlu2 và mGlu3) là các thụ thể ghép cặp G protein mà liên kết với adenylyl cyclaza và ngăn sự tích tụ của adenosin monophosphat vòng do phosphocholin kích thích (cAMP) (Tài liệu phi patent 1). Ngoài ra, các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 tồn tại chính trong các neuron gửi của hệ thần kinh glutamat và đóng vai trò làm các thụ thể tự động, như vậy ngăn sự giải phóng quá mức axit glutamic (Các tài liệu phi patent 2 và 3). Các hợp chất đối kháng các thụ thể hướng chuyển hóa nhóm 2 được xem xét là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh- tâm thần cấp tính và mãn tính và các bệnh hệ thần kinh.

Các dẫn xuất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic và các dẫn xuất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic là các hợp chất có tác dụng đối kháng mạnh đối với các thụ thể glutama hướng chuyển hóa nhóm 2. Ví dụ, MGS0039 được bộc lộ là hợp chất như vậy. Hoạt tính đối kháng của nó là 20nM (thụ thể mGlu2) và 24 nM (thụ thể mGlu3), và có báo cáo là 1mg/kg hợp chất là đủ để ngăn thời gian bất động, như đối với các thuốc chống suy nhược đang có bán, trong thử nghiệm bơi cưỡng bức của chuột là các mẫu động vật bị trầm cảm. Có báo cáo thêm là hợp chất này cũng làm ngắn thời gian bất động, như đối với các thuốc chống suy nhược đang có bán, trong thử nghiệm bị treo đuôi của chuột (Tài liệu phi patent 4). Cũng có báo cáo là axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic, axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic và axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic, mà là các dẫn xuất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic, có hoạt tính đối kháng là 500nM hoặc ít hơn đối với các thụ thể mGlu2 (Tài liệu patent 1 và Tài liệu phi patent 5).

Tuy nhiên, khả năng hấp thụ qua đường miệng của các dẫn xuất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic và các dẫn xuất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic là kém ở khỉ. Điều này gợi ý khả năng là khả năng hấp thụ qua đường miệng cũng có thể là kém ở người.

Có hai phương pháp chính để cải thiện độ thấm qua màng (ví dụ, khả năng hấp thụ qua đường miệng) của các hợp chất. Một là phương pháp thay đổi chính các cấu trúc hóa học của chúng và phương pháp còn lại là phương pháp phát triển chế phẩm mà không thay đổi các công thức hóa học của chúng. Phương pháp đầu bao gồm gắn nhóm cải biến nhỏ như nhóm alkyl hoặc nhóm axyl vào phần tử thể hoạt động như nhóm cacboxy hoặc nhóm amino của các hợp chất để chuyển hóa các hợp chất này thành các tiền dược chất.

Các hợp chất được ưu tiên làm các tiền dược chất nêu trên là các hợp chất mà tồn tại một cách ổn định ở các dạng tiền dược chất trước khi hấp thụ, thể hiện sự hấp thụ được cải thiện sau khi được tạo thành trong các tiền dược chất và được chuyển hóa thành các dạng hoạt tính theo cách hóa học hoặc enzym và nhanh chóng trong ruột non, gan và/hoặc huyết tương trong và/hoặc sau khi hấp thụ.

Tuy nhiên, khó để phát triển các tiền dược chất lý tưởng mà thỏa mãn tất cả các điều kiện nêu trên. Ví dụ, các tiền dược chất có liên kết este có nhiều khả năng là được thủy phân, mà có thể có ảnh hưởng lớn đến tính ổn định hóa học trước khi hấp thụ. Đối với các tiền dược chất có liên kết amit, sự thay đổi lớn về các đặc tính vật lý của các hợp chất có thể có ảnh hưởng lớn đến độ thấm qua màng như khả năng hấp thụ qua đường miệng. Hơn nữa, liên kết amit ít có khả năng là được thủy phân, mà có thể có ảnh hưởng lớn đến sự chuyển hóa sinh học của các hợp chất thành các dạng hoạt tính và các nồng độ huyết thanh. Hơn nữa, khó để dự đoán các profil dược động học của các tiền dược chất vì các enzym mà kiểm soát sự chuyển hóa sinh học của các tiền dược chất thành các dạng hoạt tính là đặc hiệu chất nền và cụ thể là, ví dụ, trở lực trong không gian của phần tử thể được lồng vào để tạo thành các tiền dược chất ngăn phản ứng của các enzym. Vì các lý do này, không có cách thức dễ dàng để gia tăng các nồng độ huyết thanh của các dạng hoạt tính bằng cách dự đoán các sự cải thiện có thể về độ thấm qua màng (ví dụ, khả năng hấp thụ qua đường miệng) của các tiền dược chất và sự chuyển hóa của chúng thành các dạng hoạt tính. Có các báo cáo trước đây về sự gia tăng các nồng độ huyết thanh của các dạng hoạt tính bằng các tiền dược chất có (các) liên kết este ở axit 6-cacboxylic hoặc cả hai axit 2-cacboxylic và axit 6-cacboxylic của dẫn xuất axit 2-amino-bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic mà là hợp chất đóng vai trò làm chất đối kháng của các thụ thể mGlu2 và mGlu3 (Các tài liệu patent 2, 3, 4 và 5 và Tài liệu phi patent 6). Tuy nhiên, các tài liệu này không mô tả hay gợi ý về sự gia tăng các nồng độ huyết thanh của các dạng hoạt tính bởi tiền dược chất của các hợp chất có liên kết este chỉ ở axit 2-cacboxylic. Hơn nữa, các tài liệu này không mô tả hay gợi ý sự gia tăng các nồng độ huyết thanh của các dạng hoạt tính bởi các tiền dược chất của các dạng hoạt tính theo sáng chế.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: WO03/061698

Tài liệu patent 2: WO05/000791

Tài liệu patent 3: WO2012/068041

Tài liệu patent 4: WO2012/068067

Tài liệu patent 5: WO2013/062680

Tài liệu phi patent

Tài liệu phi patent 1: Trends Pharmacol. Sci., 14, 13-20, 1993

Tài liệu phi patent 2: Neuropharmacol., 40, 20-27, 2001

Tài liệu phi patent 3: Eur. J. Pharmacol., 356, 149-157, 1998

Tài liệu phi patent 4: Neuropharmacol., 2004, 46 (4), 457-67

Tài liệu phi patent 5: J. Med. Chem., 2004, 47, 4570-4587

Tài liệu phi patent 6: Bioorg. Med. Chem., 2006, 14, 4193-4207

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất các loại thuốc mà có hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn vận động kèm theo sự co cứng cơ, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, suy não, phù não, các rối loạn do tủy sống, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch và là các thuốc hoạt tính qua đường miệng cao đối kháng các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

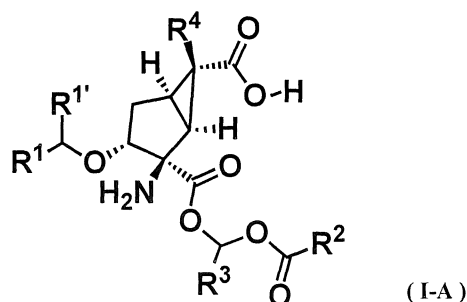
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu bao quát và chuyên sâu về các dẫn xuất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic và các dẫn xuất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic và, kết quả là các tác giả đã phát hiện ra các tiền dược chất của các dẫn xuất axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic và các dẫn xuất axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-alkoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic có hoạt tính đối kháng đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 là ổn định trong thử nghiệm tính ổn định trong các dung dịch kích thích dạ dày và ruột non và được chuyển hóa thành các dạng hoạt tính trong các phân đoạn S9 ở gan. Qua các thử nghiệm động vật sử dụng các dạng

hoạt tính và các tiền dược chất làm các thuốc thử nghiệm, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra loại tiền dược chất làm gia tăng sự tiếp xúc *in vivo* của các dạng hoạt tính. Các phát hiện này đã dẫn đến sự hoàn thành sáng chế.

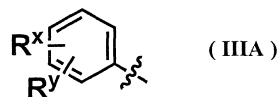
Sáng chế được mô tả chi tiết sau đây. Các phương án của sáng chế (sau đây, các hợp chất của các phương án được gọi là "các hợp chất theo sáng chế") được đề cập sau đây.

(1) Hợp chất có công thức (I-A):



trong đó:

R<sup>1</sup> là nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl, nhóm heteroaryl (nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen) hoặc công thức (IIIA) sau đây:



trong đó R<sup>x</sup> là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl, hoặc nhóm C<sub>1-6</sub> alkoxy (mỗi nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl và nhóm C<sub>1-6</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nguyên tử halogen), và

R<sup>y</sup> là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl, hoặc nhóm C<sub>1-6</sub> alkoxy (mỗi nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl và nhóm C<sub>1-6</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nguyên tử halogen),

R<sup>1'</sup> là nguyên tử hydro hoặc nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl,

hoặc R<sup>1</sup> và R<sup>1'</sup> tùy ý tạo thành C<sub>3-8</sub> xycloalkan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

R<sup>2</sup> là nhóm C<sub>3-6</sub> alkyl (nhóm C<sub>3-6</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm amino), nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkyl (nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl), nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy (nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba

nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl và nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy tùy ý có nhóm C<sub>1-5</sub> alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl) hoặc nhóm phenyl,

R<sup>3</sup> là nguyên tử hydro hoặc nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl, và

R<sup>4</sup> là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo,

hoặc muối được dụng của nó.

(2) Hợp chất theo mục (1), trong đó R<sup>4</sup> là nguyên tử flo, hoặc muối được dụng của nó.

(3) Hợp chất theo mục (2), trong đó R<sup>2</sup> là nhóm C<sub>3-6</sub> alkyl, nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkyl (nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl), nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy (nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl và nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy tùy ý có nhóm C<sub>1-5</sub> alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl) hoặc nhóm phenyl, hoặc muối được dụng của nó.

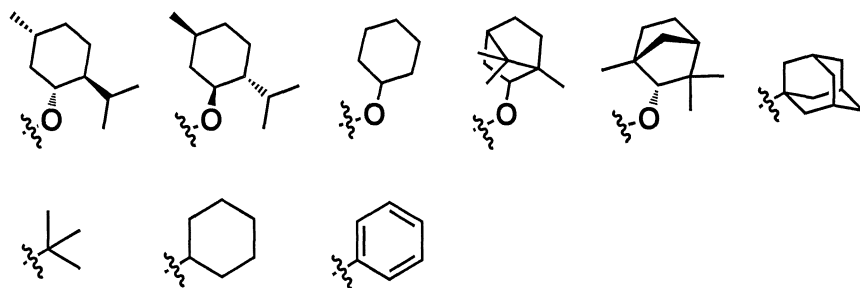
(4) Hợp chất theo mục (2) hoặc (3), trong đó:

R<sup>1</sup> là nhóm etyl, nhóm 4-flophenyl, nhóm 3,4-diflophenyl, nhóm 4-flo-3-metoxypheyl, nhóm 4-(triflometyl)phenyl, nhóm 3-flophenyl, nhóm 4-metylphenyl, nhóm 6-clopyridin-2-yl, nhóm 6-clopyridin-3-yl, nhóm 5-clopyridin-2-yl hoặc nhóm 2-metylpropyl,

R<sup>1'</sup> là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

hoặc R<sup>1</sup> và R<sup>1'</sup> tùy ý tạo thành xyclopentan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

R<sup>2</sup> là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIB) sau đây:



( IIIB)

và

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

(5) Hợp chất theo mục (1), trong đó  $R^4$  là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của nó.

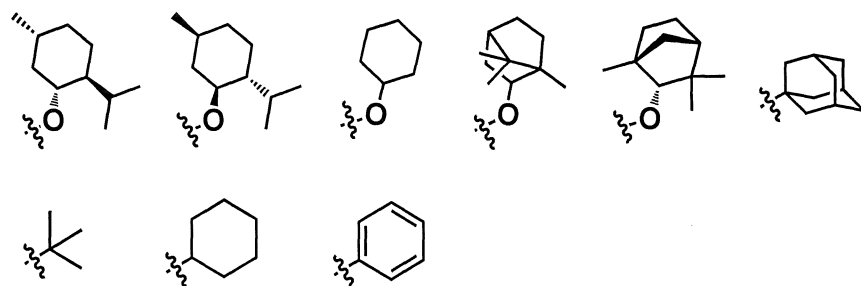
(6) Hợp chất theo mục (5), trong đó:

$R^1$  là nhóm ethyl, nhóm 4-flophenyl, nhóm 3,4-diflophenyl, nhóm 4-flo-3-metoxypheyl, nhóm 4-(triflometyl)phenyl, nhóm 3-flophenyl, nhóm 4-metylphenyl, nhóm 6-clopyridin-2-yl, nhóm 6-clopyridin-3-yl, nhóm 5-clopyridin-2-yl hoặc nhóm 2-metylpropyl,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl,

hoặc  $R^1$  và  $R^{1'}$  tùy ý tạo thành xyclopanan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIB) sau đây:



(IIIB)

và

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

(7) Hợp chất theo mục (5) hoặc (6), trong đó  $R^1$  là nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 3,4-diflophenyl, hoặc muối được dụng của nó.

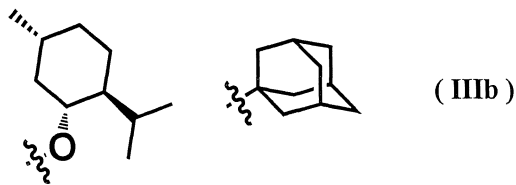
(8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục (5) đến (7), trong đó:

$R^1$  là nhóm 4-flophenyl,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro, và

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIb) sau đây:

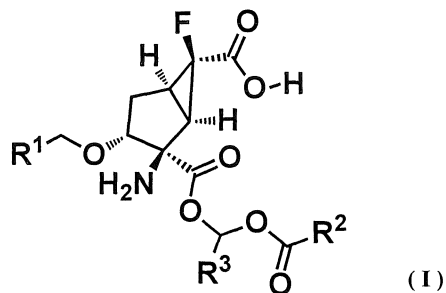




hoặc muối dược dụng của nó.

(9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục (5) đến (8), trong đó  $R^3$  là nhóm methyl, hoặc muối được dụng của nó.

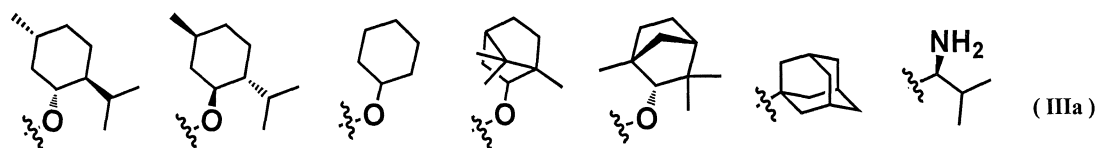
(10) Hợp chất có công thức (I):



trong đó

R<sup>1</sup> là nhóm etyl, nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 3,4-diflophenyl,

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIa) sau đây:

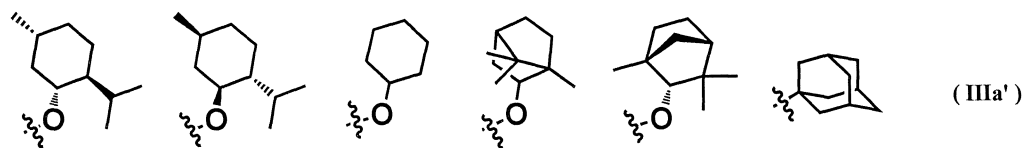


và

R<sup>3</sup> là nguyên tử hydro hoặc nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl,

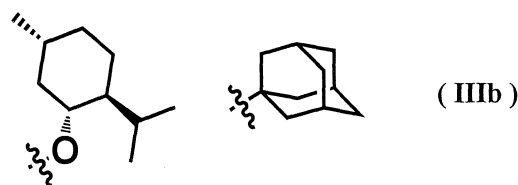
hoặc muối được dụng của nó.

(11) Hợp chất theo mục (10), trong đó  $R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIa') sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

(12) Hợp chất theo mục (10), trong đó  $R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIb) sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

(13) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục (10) đến (12), trong đó  $R^3$  là nhóm methyl, hoặc muối được dụng của nó.

(14) Hợp chất theo mục (1), trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({1-([[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-

yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxy-2-({1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-3-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-methylphenyl)metoxy]-2-((1S)-1-

[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-(3-metylbutoxy)-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(xyclopentyloxy)-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-([[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]metoxy}cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-[[[(benzoyloxy)metoxy]cacbonyl]-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-([[(xyclohexancacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, và

axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

hoặc muối được dùng của nó.

(15) Hợp chất theo mục (1), trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-([[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1R)-1-({[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

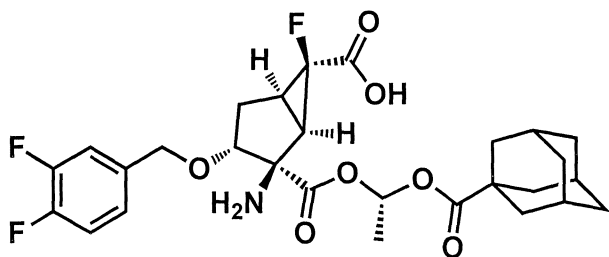
axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-3-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-metylphenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-(3-metylbutoxy)-2-({(1S)-1-

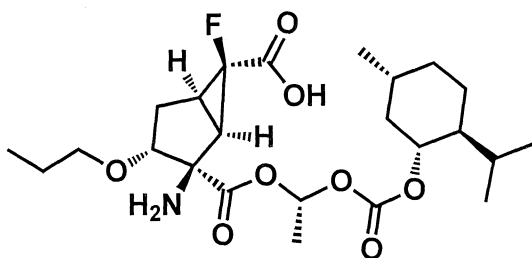




(18) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4) hoặc (10) đến (13), trong đó hợp chất này là hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-((1R)-1-((1R,2S,5R)-5-methyl-2-  
(propan-2-yl)cyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy]ethoxy)cacbonyl-3-  
propoxybicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

hoặc muối được dụng của nó



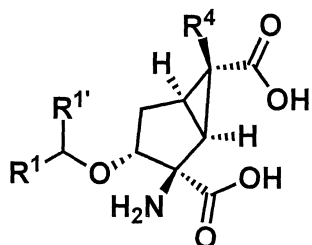
(19) Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (18) hoặc muối được dung của nó.

(20) Chế phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, phù não, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (18) hoặc muối được dung của nó.

## Hiệu quả của sáng chế

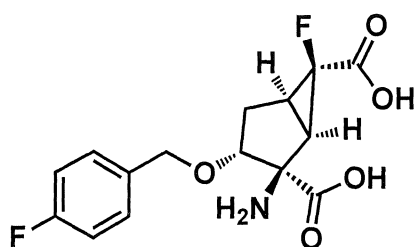
Dẫn xuất axit amin ở dạng tiền dược chất theo sáng chế được gia tăng độ thấm qua màng như khả năng hấp thu qua đường miệng và được chuyển hóa thành dạng hoạt tính

(II)-A, (II)-1, (II)-2 hoặc (II)-3 một cách nhanh chóng sau khi hấp thụ. Dạng hoạt tính thể hiện ái lực đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 và có hiệu quả đối kháng.

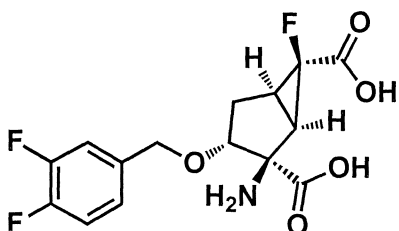


(II) - A

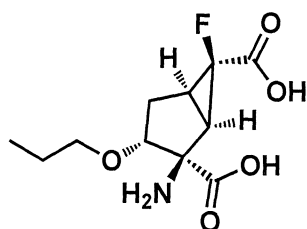
trong đó  $R^1$ ,  $R^{1'}$  và  $R^4$  là như được định nghĩa trên đây.



(II) - 1



(II) - 2



(II) - 3



### Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án thực hiện sáng chế được mô tả cụ thể dưới đây.

Nghĩa của các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng trong bản mô tả này là như sau:

"Nhóm C<sub>1-6</sub> alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và các ví dụ có thể bao gồm các nhóm như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, nhóm neopentyl, nhóm tert-pentyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm n-hexyl, nhóm isohexyl, và nhóm neohexyl.

"Nhóm C<sub>3-6</sub> alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, và các ví dụ có thể bao gồm các nhóm như nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, nhóm neopentyl, nhóm tert-pentyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm n-hexyl, nhóm isohexyl và nhóm neohexyl.

"Nhóm heteroaryl" là nhóm dị vòng thơm đơn vòng, và các ví dụ có thể bao gồm các nhóm như nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyridonyl, nhóm thienyl, nhóm pyrolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm furyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm 1,3,4-thiadiazolyl, nhóm 1,2,3-triazolyl, nhóm 1,2,4-triazolyl và nhóm tetrazolyl.

"Nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

"Nhóm C<sub>1-6</sub> alkoxy" là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và các ví dụ có thể bao gồm các nhóm như nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm butoxy, nhóm pentyloxy, nhóm hexyloxy, nhóm isopropoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm isopentyloxy, nhóm neopentyloxy, nhóm tert-pentyloxy và nhóm 1,2-dimethylpropoxy.

"Nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkyl" là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl hoặc nhóm xyclooctyl.

"C<sub>3-8</sub> xycloalkan" là xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan hoặc xyclooctan.

"Nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy" là nhóm xyclopropoxy, nhóm xyclobutoxy, nhóm xyclopentyloxy, nhóm xyclohexyloxy, nhóm xycloheptyloxy hoặc nhóm xyclooctyloxy.

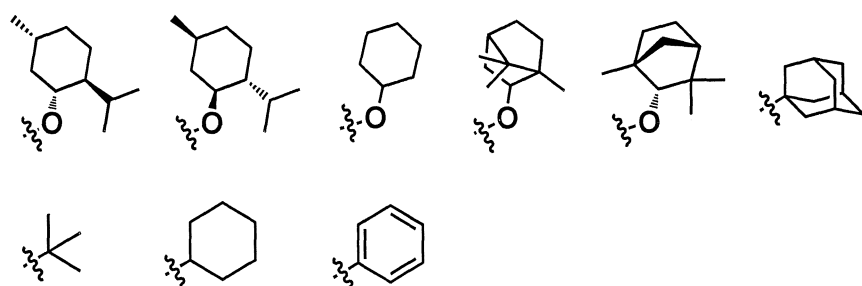
"C<sub>1-5</sub> alkylen" có thể được lấy ví dụ là metylen, etylen, metylmetylen, trimetylen, metyletylen, dimetylmetylen, tetrametylen, etyletylen, và pentametylen.

Trong trường hợp mà "nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy" được định nghĩa trên đây là nhóm C<sub>3-8</sub> xycloalkoxy mà có nhóm C<sub>1-5</sub> alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng, nó có thể được lấy ví dụ là bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl.

"Muối được dụng" được đề cập trong bản mô tả này bao gồm các muối của axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric và axit nitric; các muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit oxalic, axit lactic, axit malic, axit tatric, axit fumaric, axit maleic, axit xitric, axit malonic, axit mandelic, axit gluconic, axit galactaric, axit glucoheptonic, axit glycolic, axit glutamic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic và axit naphtalen-2-sulfonic; các muối của một hoặc nhiều ion kim loại như ion lithi, ion natri, ion kali, ion canxi, ion magie, ion kẽm và ion nhôm; và các muối của amoniac hoặc amin như acginin, lizin, piperazin, cholin, dietylamín, 4-phenylxyclohexylamin, 2-aminoetanol và benzathin. Các muối này có thể thu được bằng cách chuyển hóa từ các dạng tự do theo cách thông thường.

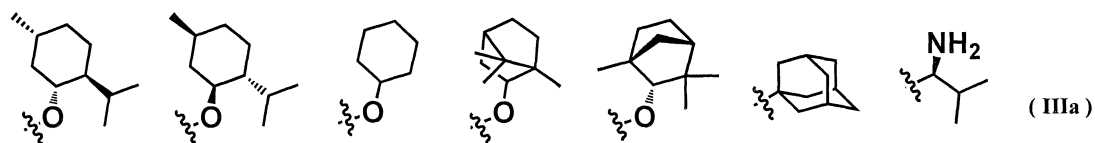
Các phương án được ưu tiên của các hợp chất theo sáng chế là như sau:

Trong các hợp chất, R<sup>2</sup> tốt hơn là cấu trúc bất kỳ trong nhóm công thức (IIIB) sau đây:

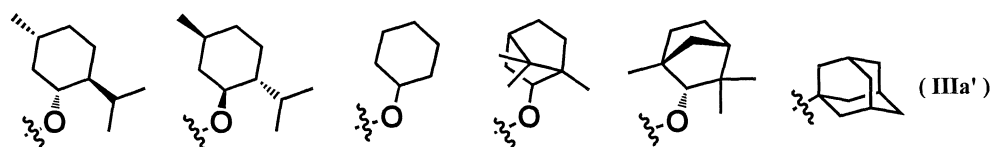


(IIIB)

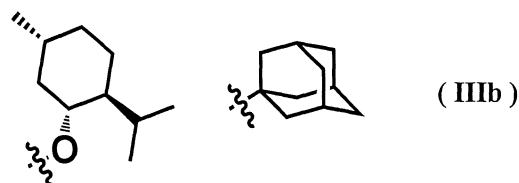
Ngoài ra, trong các hợp chất theo phương án khác, R<sup>2</sup> là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIa) sau đây:



Trong các hợp chất,  $R^2$  tốt hơn là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIa') sau đây:

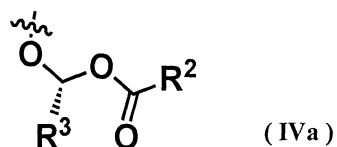


Trong các hợp chất ở phương án thay thế khác,  $R^2$  tốt hơn là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIb) sau đây:

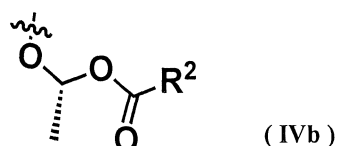


Trong các hợp chất,  $R^3$  tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, tốt hơn nữa là nhóm methyl.

Nếu  $R^3$  là nhóm  $C_{1-6}$  alkyl thì cấu tạo của  $R^3$  trong các hợp chất tốt hơn là cấu tạo có công thức (IVa) sau đây:



Nếu  $R^3$  là nhóm methyl thì cấu tạo của  $R^3$  trong các hợp chất tốt hơn là cấu tạo có công thức (IVb) sau đây:



Các ví dụ được ưu tiên của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau

đây hoặc các muối được dùng của chúng:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-(((trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-(((trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1R)-1-(((1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1-(((1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1-(((1S,2R,4S)-1,7,7-trimetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxy-2-((1-(((1S,2R,4S)-1,7,7-trimetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1-(((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetyl)bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-

carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)methoxy]-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(1R)-1-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)ethoxy]-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-chloropyridin-3-yl)methoxy]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-methylphenyl)methoxy]-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-methylbutoxy)-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(cyclopentylloxy)-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorophenyl)methoxy]-2-({(1R)-1-[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl]oxy} carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-6-fluoro-2-({(1R)-1-[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl]oxy} carbonyl)oxy]ethoxy}

cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]metoxy}  
cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(benzoyloxy)metoxy]cacbonyl}-6-flo-3-[(4-  
flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(xyclohexancacbonyl)oxy]metoxy}  
cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, và

axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo  
[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic.

Các ví dụ được ưu tiên hơn về các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất  
sau đây hoặc các muối được dụng của chúng:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-  
[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-  
cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(trixyclo  
[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-  
[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-  
cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-  
({{[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-  
cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1R)-1-({[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-  
(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-  
propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-  
cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-  
cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-

[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-3-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-metylphenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-(3-metylbutoxy)-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(xyclopentyloxy)-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

và

axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic.

Nếu các hợp chất theo sáng chế tạo thành hydrat hoặc solvat thì các hydrat và solvat này cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các muối được dụng của hydrat hoặc solvat của các hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các dạng như các chất đồng phân đối

hình, các chất đồng phân không đối hình, các hợp chất cân bằng, các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ, và các raxemat.

Các hợp chất mới cũng bao gồm các hợp chất mà trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử flo được thay thế bằng các đồng vị phóng xạ hoặc đồng vị ổn định của chúng. Các hợp chất được dán nhãn này là hữu ích, ví dụ trong các nghiên cứu về sự chuyển hóa và dược động học, hoặc các phân tích sinh học mà trong đó chúng được sử dụng làm các phối tử thụ thể.

Các hợp chất mới có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng thành các chế phẩm dược. Các ví dụ về chất mang, tá dược và chất pha loãng bao gồm nước, lactoza, dextroza, fructoza, sucroza, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, propylen glycol, tinh bột, chất gôm, gelatin, anginat, canxi silicat, canxi phosphat, xenluloza, nước xiro, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, alkyl parahydroxybenzoat, bột tancơ, magie stearat, axit stearic, glyxerin, và các loại dầu khác như dầu vừng, dầu oliu và dầu đậu tương.

Sau khi trộn với các chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng như vậy và, nếu cần là các chất phụ gia thông thường như các chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất điều chỉnh độ pH hoặc chất hòa tan, các hợp chất mới có thể được phối chế bằng các kỹ thuật được thông thường thành các thuốc dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, như viên nén, viên tròn, viên nang, hạt, bột, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, thuốc mỡ, thuốc tiêm hoặc miếng đắp trên da, và đặc biệt được phối chế làm các tiền dược chất của các chất đối kháng thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở người bệnh trưởng thành với lượng từ 0,01 đến 500mg ở dạng liều dùng đơn hoặc thành nhiều liều dùng được chia mỗi ngày, tuy nhiên việc dùng qua đường miệng là được ưu tiên xét về tính kê thuốc dễ dàng và hiệu quả thuốc. Liều dùng này và số lượng các liều có thể được tăng hoặc giảm thích hợp theo loại bệnh cần điều trị, tuổi, trọng lượng cơ thể và triệu chứng của người bệnh, v.v.

Các hợp chất (I-A) và (I) mới không gây ảnh hưởng đến các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2. Tuy nhiên, các hợp chất (I-A) và (I) mới mỗi hợp chất được thủy phân *in vivo* bằng enzym hoặc hóa học thành hợp chất (II)-A, (II)-1, (II)-2, hoặc (II)-3 mà có hoạt tính mạnh đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

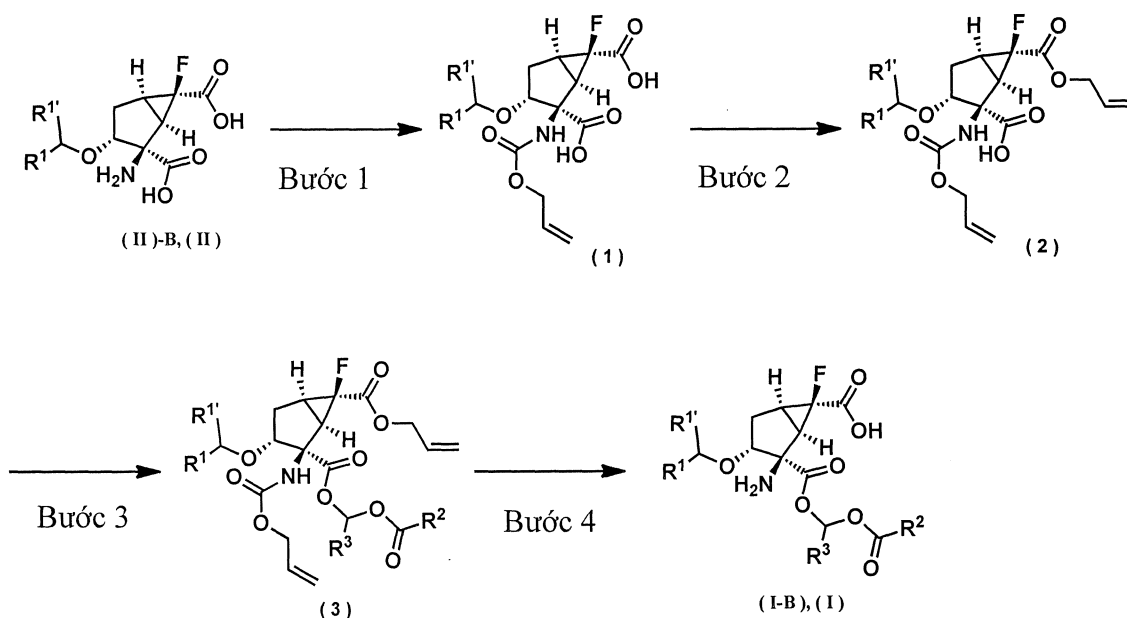


Theo đó, các hợp chất mới đóng vai trò làm thuốc mà hoạt động đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

Tức là, các hợp chất mới đóng vai trò làm các tiền dược chất mà làm gia tăng độ thấm qua màng (ví dụ, khả năng hấp thụ qua đường miệng) của dạng hoạt tính (II)-A, (II)-1, (II)-2 hoặc (II)-3 có hoạt tính đối kháng đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 và làm tăng sự tiếp xúc *in vivo* của dạng hoạt tính, như vậy đóng vai trò làm chế phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh mà trong đó các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 được xem là có liên quan, như các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn vận động kèm theo sự co cứng cơ, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, suy não, phù não, các rối loạn do tủy sống, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch.

Quy trình điều chế điển hình các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng (I-B) và (I) được thể hiện trong sơ đồ A được thể hiện dưới đây. Quy trình sau đây là ví dụ về các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách thức nào. Trong ví dụ sau đây về các quy trình điều chế, các hợp chất có thể tạo thành các muối mà không gây ảnh hưởng đến phản ứng. Các dạng hoạt tính được thể hiện bằng (II)-B và (II) có thể được điều chế bằng quy trình điều chế được mô tả trong các công bố đơn số WO03/061698 hoặc WO2011/061935.

Sơ đồ A



trong đó các ký hiệu là như được định nghĩa trên đây.

Bước 1: Các hợp chất (II)-B và (II) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (1) qua sự bảo vệ chung nhóm amino của hợp chất (II) bằng nhóm allyloxycarbonyl (xem tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ tư, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ, thông qua phản ứng với allyl cloformat trong dung môi như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-*t*-butylpyridin) hoặc bazơ vô cơ (ví dụ kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat).

Bước 2: Hợp chất (1) có thể được cho phản ứng với allyl cloformat trong dung môi như dung môi halogen hóa (ví dụ diclometan), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran) hoặc dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ hữu cơ (ví dụ, tributylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N-metylmorpholin), và sau đó được chuyển hóa thành hợp chất (2) bằng cách thêm N,N-dimetyl-4-aminopyridin. Ngoài ra, hợp chất (1) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất (2) thông qua phản ứng của nhóm cacboxy của hợp chất (1) với rượu allyl bằng sự este hóa chung (xem tài liệu *Comprehensive Organic Transformations*, tái bản lần hai, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

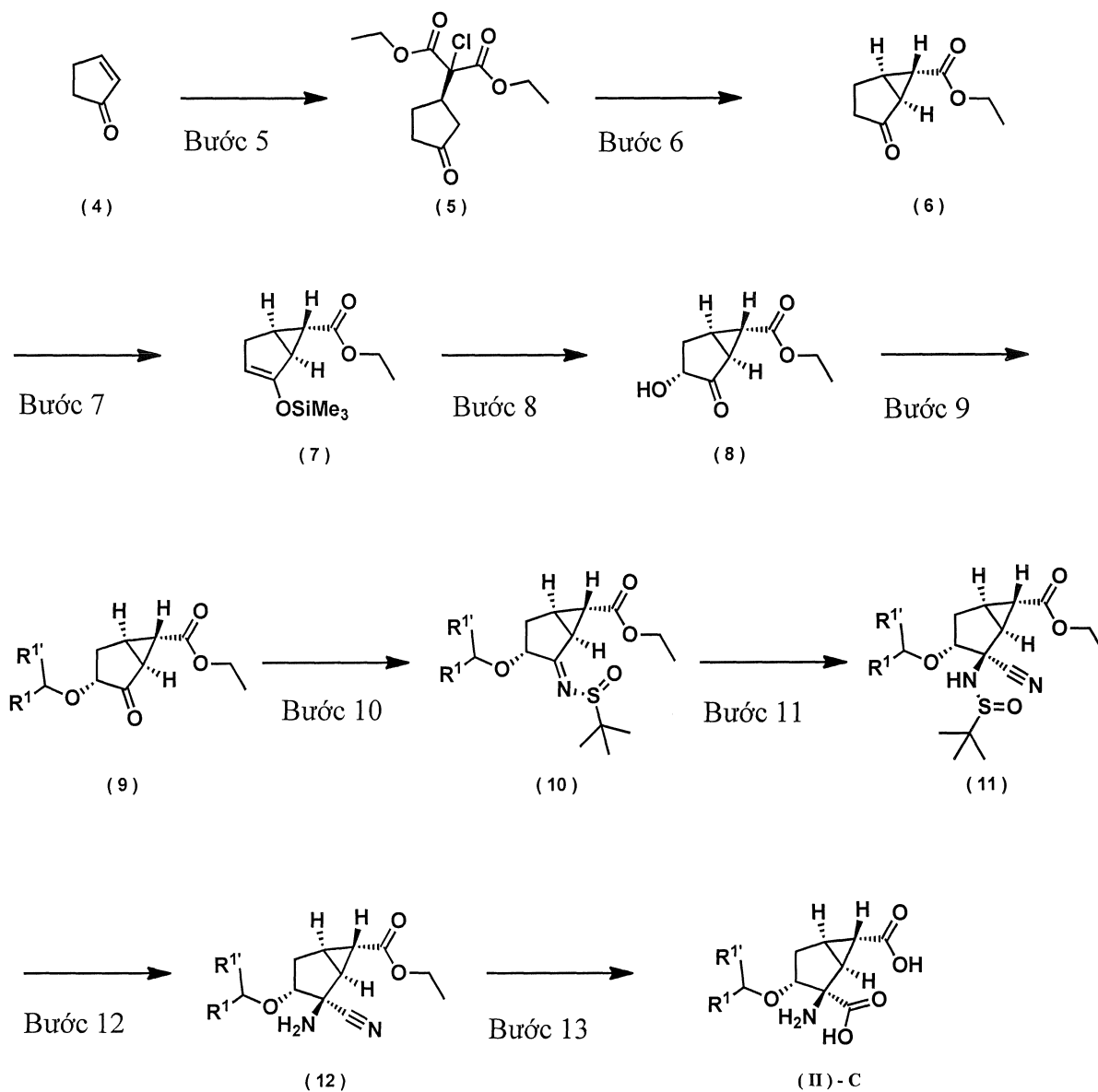
Bước 3: Hợp chất (2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (3) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $L-CH(R^3)-O-C(O)-R^2$  (trong đó L là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, hoặc nhóm triflometansulfonyloxy) với sự có mặt hoặc không có mặt của chất hoạt hóa thích hợp như natri iodua, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat, xesi cacbonat, xesi bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit), amit kim loại (ví dụ, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit, natri amit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-tert-butylpyridin) hoặc bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit). Tốt hơn là hợp chất (2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (3) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $Cl-CH(R^3)-O-C(O)-R^2$  hoặc  $Br-CH(R^3)-O-C(O)-R^2$  trong dung môi hỗn hợp gồm cloform và nước với sự có mặt của kali cacbonat và tetrabutylamoni sulfat ở nhiệt độ trong phòng đến  $80^{\circ}C$  trong 2 giờ đến 1 ngày.

Bước 4: Hợp chất (3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (I), hợp chất theo sáng chế, qua việc loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường (xem tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, tái bản lần bốn, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ, qua việc loại bỏ nhóm bảo vệ nhóm allyl và nhóm allyloxycacbonyl với sự có mặt của chất xúc tác paladi hóa trị không như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) và chất phản ứng tái sinh dùng cho chất xúc tác kim loại, như axit 1,3-dimetylbarbituric, ví dụ, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là hợp chất (3) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế (I-B) và (I) thông qua phản ứng được thực hiện trong cloform với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ trong phòng đến  $50^{\circ}C$  trong 2 đến 8 giờ.

Quy trình sản xuất đặc trưng các hợp chất được thể hiện bằng (II)-C mà là các dạng hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng (I-C) được mô tả bằng

sơ đồ B được thể hiện sau đây. Quy trình sau đây là ví dụ về quy trình sản xuất các hợp chất theo sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong ví dụ sau đây về các quy trình sản xuất, các hợp chất có thể tạo thành muối mà không gây ảnh hưởng đến phản ứng.

Sơ đồ B



trong đó các ký hiệu là như được định nghĩa trên đây.

Trong quy trình sản xuất theo sáng chế, hợp chất (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (6) có hoạt tính quang theo sáng chế trong 2 bước thông qua phản ứng cộng Michael không đối xứng dùng xúc tác và phản ứng đóng vòng tiếp theo liên quan đến việc loại bỏ etoxycarbonyl. Hợp chất (6) cũng có thể được tổng hợp theo các báo cáo sau

(xem tài liệu *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 511-514; *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 568-575; *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 3078-3087; và *Tetrahedron Asymmetry*, 2010, 1486-1493).

Bước 5: Hợp chất (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (5) thông qua phản ứng cộng Michael không đối xứng. Ví dụ, huyền phù chứa chất xúc tác không đối xứng được điều chế trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của chất phụ gia (ví dụ, lithi nhôm hydrua, (R)-(+)-1,1-bi-2-naphtol, rây phân tử 4A), và sau đó, hợp chất (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (5) thông qua phản ứng với dietyl clomalonat với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-t-butylpyridin, kali tert-butoxit) hoặc bazơ vô cơ (ví dụ, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat), v.v. Tốt hơn là huyền phù chứa chất xúc tác không đối xứng được điều chế thông qua phản ứng ở 0 đến 70°C trong 30 phút đến 1 ngày trong tetrahydrofuran với sự có mặt của lithi nhôm hydrua và (R)-(+)-1,1-bi-2-naphthol, và sau đó, hợp chất (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (5) theo sáng chế thông qua phản ứng với dietyl clomalonat với sự có mặt của rây phân tử 4A và natri cacbonat ở 0 đến 70°C trong 30 phút đến 1 ngày (xem tài liệu *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 104-106; and *Tetrahedron*, 2002, 58, 2585-2588).

Bước 6: Hợp chất (5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (6) thông qua phản ứng đóng vòng liên quan đến việc loại bỏ etoxycacbonyl. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với muối vô cơ (ví dụ, lithi clorua, natri clorua, natri xyanua, kali xyanua, natri bromua, lithi iodua, natri iodua, lithi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, natri phosphat) hoặc muối hữu cơ (ví dụ, tetrametylamoni axetat), trong dung môi trơ như dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butyl, 2,2,2-trifloetanol, 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol), dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt

của axit (ví dụ, axit axetic, axit xitric, axit formic). Tốt hơn là hợp chất (5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (6) theo sáng chế thông qua phản ứng với lithi clorua trong dung môi N-metyl-2-pyrrolidinon với sự có mặt của axit axetic ở 0 đến 180°C trong 30 phút đến 1 ngày (xem tài liệu J. Org. Chem., 1978, 43, 138-147; and Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 129-140).

Bước 7: Hợp chất (6) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (7) thông qua phản ứng với chất silyl hóa. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, diazabicycloundecen, diazabicyclononen, pyridin), bazơ amit kim loại (ví dụ, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit), hydrua bazơ kim loại kiềm (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua) và chất silyl hóa (ví dụ, clotrimetylsilan, bromotrimetylsilan, iodotrimetylsilan, trimetylsilyl triflometansulfonat) trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của chất phụ gia (ví dụ, natri iodua, kali iodua, tetrabutylamoni iodua, natri bromua, kali bromua). Tốt hơn là hợp chất (6) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (7) theo sáng chế thông qua phản ứng với trietylamin và trimetylsilyl triflometansulfonat trong dung môi toluen ở -20 đến 80°C trong 30 phút đến 1 ngày (xem tài liệu J. Med. Chem., 2000, 43, 4893-4909; và Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 433-436).

Bước 8: Hợp chất (7) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (8) thông qua phản ứng với chất oxy hóa. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với peraxit (ví dụ, axit 3-cloperbenzoic, axit perbenzoic, axit monoperoxyphthalic, muối magie của axit monoperoxyphthalic, axit peraxetic); hydro peroxit với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ, metyltrioxorhenium hoặc tris(xetylpyridin)peroxotungstophosphat (PCWP)); hydro peroxit với sự có mặt của hợp chất nitril (ví dụ, tricloaxetonitril hoặc axetonitril); hydro peroxit với sự có mặt của hợp chất nitril (ví dụ, tricloaxetonitril hoặc axetonitril) và hợp chất xeton (ví dụ, axeton); oxon (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) với sự có mặt của hợp chất xeton (ví dụ, axeton); hoặc chất oxy hóa như dimetyldioxiran, tert-butyl hydroperoxit, osimi tetroxit và N-metylmorpholin-N-oxit, chì tetraaxetat, iodosylbenzen

và phức bo triflorua-dietyl ete, chromyl clorua, hoặc ozon, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, axetonitril, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của chất phụ gia (ví dụ, natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, canxi hydroxit, kali dihydrophosphat, dikali hydrophosphat, natri dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, pyridin, axit axetic) (xem tài liệu Organic Reactions, 2003, 62, 1-356). Tốt hơn là hợp chất (7) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (8) theo sáng chế thông qua phản ứng với metyltrioxorhenium và hydro peroxit trong dung môi axetonitril với sự có mặt của pyridin và axit axetic ở từ -20 đến 80°C trong 30 phút đến 1 ngày.

Bước 9: Hợp chất (8) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (9) thông qua phản ứng với chất alkyl hóa. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $R^1R^5CHOC(=NH)CCl_3$  trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của axit Bronsted (ví dụ, axit triflometansulfonic, bistriflometansulfonit, axit trifloaxetic, hydro clorua, axit percloric) hoặc axit Lewis (ví dụ, phức bo triflorua-dietyl ete, kẽm clorua, thiếc clorua, trimetylsilyl triflometansulfonat, scandi(III) triflometansulfonat, ytebi(III) triflometansulfonat). Hợp chất có công thức  $R^1R^5CHOC(=NH)CCl_3$  có thể thu được thông qua phản ứng của rượu có công thức  $R^1R^5CHOH$  với tricloaxetonitril với sự có mặt của bazơ theo các phương pháp nêu trong tài liệu (xem tài liệu J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 2247-2250; và Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1481-1484). Tốt hơn là hợp chất (8) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (9) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $R^1R^5CHOC(=NH)CCl_3$  trong dung môi tetrahydropyran với sự có mặt của axit triflometansulfonic ở -20 đến 50°C trong 30 phút đến 1 ngày (xem tài liệu J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 1240-1241; và J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 2247-2250).

Ngoài ra, sự chuyển hóa này có thể được hoàn thiện thông qua phản ứng với hợp

chất có công thức  $R^1R^5CH-X$  với sự có mặt hoặc không có mặt của chất hoạt hóa thích hợp như tetrabutylamoni iodua trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, bạc (I) oxit, bạc (I) cacbonat, bạc (I) triflometansulfonat), amit bazơ kim loại (ví dụ, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, diazabixycloundexen, diazabixyclononen, pyridin, 4-dimetylaminopyridin) hoặc alkoxit bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit, natri tert-pentoxit, kali tert-pentoxit). Trong bản mô tả này, X là nhóm rời chuyển ngoài  $OC(=NH)CCl_3$ , ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm p-bromobenzenesulfonyloxy, nhóm p-clobenzenesulfonyloxy, nhóm p-nitrobenzenesulfonyloxy, nhóm benzenesulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy hoặc nhóm triflometansulfonyloxy. Tốt hơn là hợp chất (8) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (9) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $R^1R^5CH-Cl$  trong dung môi cloform với sự có mặt của bạc (I) cacbonat, bạc (I) triflometansulfonat và tetrabutylamoni iodua ở -20 đến 50°C trong 30 phút đến 1 ngày.

Bước 10: Hợp chất (9) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (10) thông qua phản ứng ngưng tụ khử nước với sulfinamit có hoạt tính quang. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với (R)-2-metyl-2-sulfinamit trong dung môi trơ như dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butyl, 2,2,2-trifloetanol, 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-propanol), dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của axit Lewis (ví dụ, titan (IV) isopropoxit, titan (IV) metoxit, titan (IV) etoxit, titan (IV) propoxit, titan (IV) butoxit). Tốt hơn là, hợp chất (9) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (10) theo sáng chế thông qua phản ứng với (R)-2-metyl-2-sulfinamit trong dung môi tetrahydrofuran với sự có mặt



của titan (IV) etoxit ở 0 đến 80°C trong 30 phút đến 1 ngày.

Bước 11: Hợp chất (10) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (11) thông qua phản ứng cộng xiano (xem tài liệu Chem. Rev., 2011, 111, 6947-6983). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng bằng sự bổ sung chất xyanat (ví dụ, trimetylsilyl xyanua, hydrogen xyanua, natri xyanua, kali xyanua, axeton xyanohydrin, dietyl xyanophosphonat, dietyl nhôm xyanua, tert-butyldimetylsilyl xyanua, tributyltin xyanua) trong dung môi trơ như dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butyl, 2,2,2-trifloetanol, 1,1,1,3,3,3-hexaflu-2-propanol), dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua, benzotriflorua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, xesi florua, kali florua, natri florua), amit bazơ kim loại (ví dụ, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, diazabixycloundexen, diazabixyclononen, pyridin, 4-dimetylaminopyridin) hoặc alkoxit bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit, natri tert-pentoxit, kali tert-pentoxit). Tốt hơn là hợp chất (10) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (11) theo sáng chế thông qua phản ứng với trimetylsilyl xyanua trong dung môi tetrahydrofuran với sự có mặt của xesi florua ở -20 đến 80°C trong 30 phút đến 1 ngày.

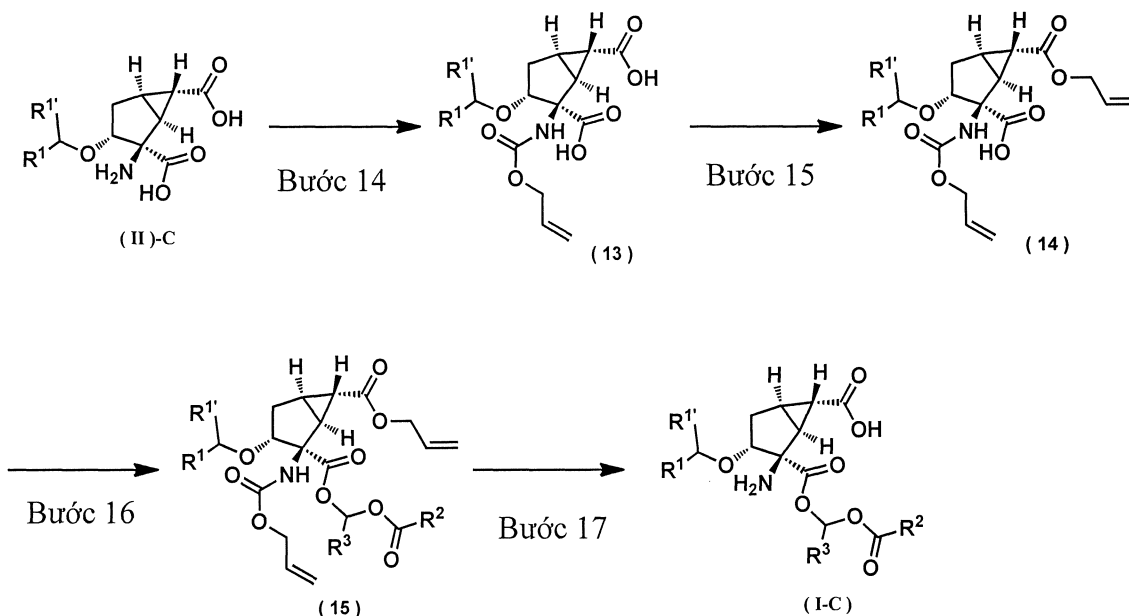
Bước 12: Hợp chất (11) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (12) thông qua phản ứng với chất xúc tác axit. Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với axit Bronsted (ví dụ, axit triflometansulfonic, bistriflometanflometansuflonimit, axit trifloaxetic, hydroclorua, axit pecloric) hoặc axit Lewis (ví dụ, phức bo triflorua-dietyl ete, kẽm clorua, thiếc clorua, trimetylsilyl triflometansulfonat, scandi(III) triflometansulfonat, ytebi(III) triflometansulfonat) trong dung môi trơ như dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butyl, 2,2,2-trifloetanol, 1,1,1,3,3,3-hexaflu-2-propanol), dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là hợp chất (11) có thể

được chuyển hóa thành hợp chất (12) thông qua phản ứng với dung dịch hydro clorua/etanol trong dung môi tetrahydrofuran ở -20 đến 50°C trong 30 phút đến 1 ngày.

Bước 13: Hợp chất (12) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (II)-C thông qua phản ứng với hydro peroxit và bazơ (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, amoni hydroxit, natri phosphat) hoặc dung dịch nước của chúng với sự có mặt của dung môi trơ (ví dụ, dimetyl sulfoxit). Tốt hơn là hợp chất (12) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (II)-C thông qua phản ứng với hydro peroxit và dung môi nước chứa natri hydroxit với sự có mặt của dimetyl sulfoxit ở 0 đến 100°C trong 30 phút đến 1 ngày (xem tài liệu Synthesis, 1989, 949-950; và Bull. Chem. Soc. Jpn., 1981, 54, 793-799).

Quy trình điều chế đặc trưng các hợp chất mới được thể hiện bằng (I-C) được mô tả trong Sơ đồ C được thể hiện sau đây. Quy trình sau đây là ví dụ về các quy trình sản xuất các hợp chất mới và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong ví dụ về các quy trình điều chế sau đây, các hợp chất có thể tạo thành muối mà không gây ảnh hưởng đến phản ứng.

Sơ đồ C



trong đó các ký hiệu là như được định nghĩa trên đây.

Bước 14: Hợp chất (II)-C có thể được chuyển hóa thành hợp chất (13) qua sự bảo

vệ chung nhóm amino của hợp chất (II)-C bằng nhóm allyloxycarbonyl (xem tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần bốn, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ thông qua phản ứng với allyl cloformat trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-*t*-butylpyridin) hoặc muối vô cơ (ví dụ, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat).

Bước 15: Hợp chất (13) có thể được cho phản ứng với allyl cloformat trong dung môi trơ như dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran) hoặc dimetyl sulfoxit, với sự có mặt của bazơ hữu cơ (ví dụ, tributylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, N-metylmorpholin), và sau đó được chuyển hóa thành hợp chất (14) bằng sự bổ sung N,N-dimetyl-4-aminopyridin. Ngoài ra, hợp chất (13) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất (14) thông qua phản ứng của nhóm cacboxy của hợp chất (13) với rượu allyl bằng sự este hóa chung (xem tài liệu *Comprehensive Organic Transformations*, tái bản lần hai, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

Bước 16: Hợp chất (14) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (15) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $L-CH(R^3)-O-C(O)-R^2$  (trong đó L là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen, nhóm *p*-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy) với sự có mặt hoặc không có mặt của các chất hoạt hóa thích hợp như natri iodua, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), dung môi amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat, xesi cacbonat, xesi bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit), amit kim loại (ví dụ, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit, natri amit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-*tert*-butylpyridin) hoặc bazơ (ví dụ, kali *tert*-

butoxit). Tốt hơn là hợp chất (14) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (15) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức  $\text{Cl-CH(R}^3\text{)-O-C(O)-R}^2$  hoặc  $\text{Br-CH(R}^3\text{)-O-C(O)-R}^2$  trong dung môi hỗn hợp gồm cloform và nước với sự có mặt của kali cacbonat và tetrabutylamoni hydro sulfat ở nhiệt độ trong phòng đến  $80^\circ\text{C}$  trong 2 giờ đến 1 ngày.

Bước 17: Hợp chất (15) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (I-C) mới qua sự khử bảo vệ chung (xem tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần bốn, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ qua sự khử bảo vệ của nhóm allyl và nhóm allyloxycarbonyl với sự có mặt của chất xúc tác paladi hóa trị không như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và chất phản ứng tái tạo dùng cho chất xúc tác kim loại, như axit 1,3-dimetylbarbituric trong dung môi trơ như, ví dụ, dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là hợp chất (15) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (I-C) mới thông qua phản ứng được thực hiện trong cloform với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ trong phòng đến  $50^\circ\text{C}$  trong 2 đến 8 giờ.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây bằng các ví dụ và các thí nghiệm mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế và có thể được cải biến trừ khi chúng nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

"Grace" được sử dụng trong tinh chế bằng sắc ký cột trong các ví dụ sau đây là Reveleris Silica Flash Cartridge mua từ công ty W.R. Grace & Co. "YMC C18" được sử dụng là YMC-DispoPack AT ODS-25 mua từ công ty YMC Co., Ltd.

Các cột mua từ công ty Daicel Corp., tốc độ dòng chảy, và thời gian phân tích và tách được sử dụng trong sự phân giải các chất đồng phân không đối hình bằng sắc ký cột bất đối trong các ví dụ sau đây được thể hiện dưới đây.

CHIRAL PAK IC-3: kích cỡ hạt:  $3\mu\text{m}$ , đường kính trong: 4,6mm, chiều dài: 150mm, tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút.

CHIRAK PAK ID-3: kích cỡ hạt:  $3\mu\text{m}$ , đường kính trong: 4,6mm, chiều dài: 150mm, tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút.

CHIRAK PAK AY-3: kích cỡ hạt:  $3\mu\text{m}$ , đường kính trong: 4,6mm, chiều dài:

150mm, tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút.

CHIRAL PAK IC: kích cỡ hạt: 5 $\mu$ m, đường kính trong: 20mm, chiều dài: 250mm, tốc độ dòng chảy: 10mL/phút.

CHIRAL PAK ID: kích cỡ hạt: 5 $\mu$ m, đường kính trong: 20mm, chiều dài: 250mm, tốc độ dòng chảy: 10mL/phút.

Trong các ví dụ và ví dụ điều chế sau đây, sự tinh chế bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao sơ bộ (HPLC) được thực hiện dưới các điều kiện dưới đây:

Thiết bị: Trilution LC mua từ Gilson, Inc.

Cột: YMC-Actus Triant mua từ YMC Co., Ltd., 5,0 $\mu$ m, 50 x 30mm

Dung môi: dung dịch A; nước chứa 0.1% axit trifloaxetic, dung dịch B; axetonitril chứa 0,1% axit trifloaxetic, hoặc dung dịch A; nước chứa 0,1% axit formic, dung dịch B; axetonitril chứa 0,1% axit formic

Gradient: 0 phút (dung dịch A/dung dịch B = 90/10), 11 phút (dung dịch A/dung dịch B = 20/80), 12 đến 13,5 phút (dung dịch A/dung dịch B = 5/95)

Tốc độ dòng chảy: 40mL/phút

Thu được dữ liệu thiết bị được thể hiện trong các ví dụ dưới đây bằng cách đo bằng các thiết bị sau đây.

Phổ MS: LCMS-IT-TOF (nguồn kép ESI/APCI) (Shimadzu Corp.), 1290 Infinity và 6130 Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, Inc.)

Phổ NMR [<sup>1</sup>H-NMR]: 600 MHz; JNM-ECA600 (JEOL Ltd.), 400 MHz; AVANCEIIIHD 400 (Bruker Corp.)

Phân tích cấu tạo tia X: R-AXIS RAPID II (Rigaku Corp.)

Các từ viết tắt được sử dụng trong các ví dụ thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) như sau:

s: vạch đơn, d: vạch đôi, t: vạch ba, q: vạch bốn, sxt: vạch sáu, dd: hai vạch đôi, ddd: hai vạch đôi kép, dt: hai vạch ba, td: ba vạch đôi, qd: bốn vạch đôi, m: vạch bội, br: rộng, J: hằng số ghép, Hz: hertz, CLOFORM-d: cloform được đơteri hóa, DMSO-d<sub>6</sub>: dimetyl sulfoxit được đơteri hóa, MeOH-d<sub>4</sub>: metanol được đơteri hóa

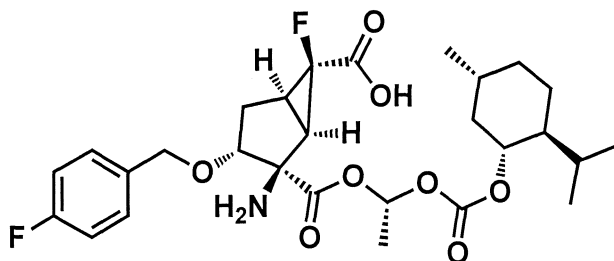
Trong các ví dụ và ví dụ tham khảo sau đây, các hợp chất được gọi tên sử dụng ACD/Name 2015 (ACD/Labs 2015, Advanced Chemistry Development Inc.).

Trong các ví dụ và ví dụ tham khảo, các thuật ngữ và các chất phản ứng thể hiện sau đây được chỉ dẫn như sau:

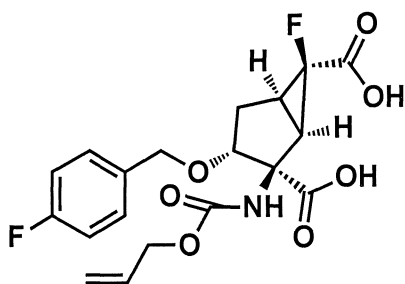
MgSO<sub>4</sub> (magie sulfat), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (natri sulfat khan), NaHCO<sub>3</sub> (natri bicacbonat), NH<sub>4</sub>Cl (amoni clorua), DMF (N,N-dimetylformamit), EtOAc (etyl axetat), CHCl<sub>3</sub> (cloform), THF (tetrahydrofuran), MeOH (metanol), EtOH (etanol), IPA (rượu isopropyl), H<sub>2</sub>O (nước), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> [tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)], nước muối (nước muối bão hòa), HCl (hydro clorua).

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({(1R)-1-[({(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy} cacbonyl)oxy]etoxy} cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl} amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic



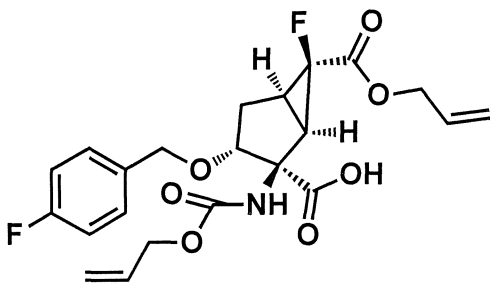
Dung dịch 1,4-dioxan (9,2mL) chứa hợp chất (II)-1 (1,5g, 4,58mmol) (xem công bố đơn WO03/061698) được thêm dung dịch nước bão hòa NaHCO<sub>3</sub> (16mL, 18,32mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Allyl cloformat

(0,96mL, 9,17mmol) được thêm nhỏ giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch này được kiềm hóa bằng cách thêm nước và dung dịch nước bão hòa  $\text{NaHCO}_3$  và sau đó được rửa bằng EtOAc. Tiếp theo, dung dịch này được axit hóa bằng cách thêm axit clohydric 2M vào lớp nước, sau đó là chiết bằng cách sử dụng EtOAc. Tiếp theo, lớp hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g) (chất vô định hình màu nâu).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,05 - 2,11 (1 H, m), 2,13 - 2,21 (1 H, m), 2,31 - 2,37 (1 H, m), 2,51 - 2,52 (1 H, m), 2,68 - 2,74 (1 H, m), 3,31 (1 H, s), 4,05 - 4,10 (1 H, m), 4,39 - 4,52 (3 H, m), 4,57 - 4,64 (1 H, m), 5,16 - 5,24 (1 H, m), 5,28 - 5,36 (1 H, m), 5,84 - 5,96 (1 H, m), 7,12 - 7,17 (2 H, m), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 8,14 (1 H, s)

MS  $m/z$  : 434  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-6-[[prop-2-en-1-yl]oxy]cyclohexanecarboxylic acid-2-[[prop-2-en-1-yl]oxy]cyclohexanecarboxylic acid



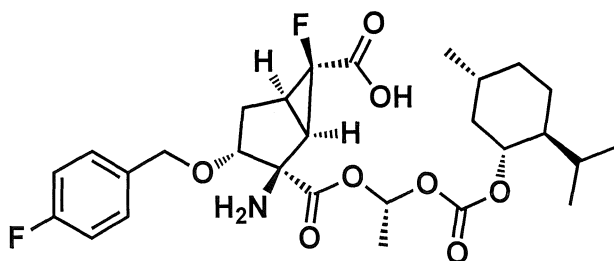
Dung dịch THF (10mL) chứa hợp chất (0,95g, 2,31mmol) thu được trong bước (1) và N-metylmorpholin (0,38mL, 3,46mmol) được thêm nhỏ giọt allyl cloformat (0,36mL, 3,46mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. N,N-Dimetyl-4-aminopyridin (0,070g, 0,58mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2,5 giờ. Dung dịch này được axit hóa bằng cách thêm nước và axit clohydric 2M, sau đó là chiết bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,0g) (chất vô định hình màu nâu).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 2,20 - 2,28 (1 H, m), 2,35 - 2,47 (2 H,

m), 2,91 - 3,07 (1 H, m), 3,83 - 3,92 (1 H, m), 4,43 - 4,69 (6 H, m), 5,11 - 5,37 (5 H, m), 5,83 - 5,96 (2 H, m), 6,95 - 7,03 (2 H, m), 7,20 - 7,24 (2 H, m)

MS m/z : 474 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-({(1R)-1-[[{[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl]oxy}carbonyl]oxy}ethoxy}carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (Ví dụ 1)



Dung dịch DMF (3,3mL) chứa hợp chất (0,30g, 0,66mmol) thu được trong bước (2) được thêm K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,096g, 0,70mmol) và 18-crown-6 (0,15mL, 0,70mmol). (1R)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl cacbonat (xem công bố đơn WO2013/180271) (0,42g, 1,59 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được thêm nhỏ giọt vào dung dịch nước bão hòa NH<sub>4</sub>Cl, sau đó là chiết bằng cách sử dụng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Sau khi làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, chất không tan được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Grace 12g, n-Hexan/EtOAc = 95/5 đến 60/40) và (Grace 12g, n-Hexan/EtOAc = 95/5 đến 80/20) để thu được chất dầu không màu (0,31g). Chất dầu này được hòa tan trong CHCl<sub>3</sub> (2,3mL). Dung dịch này được thêm axit 1,3-dimethylbarbituric (0,072g, 0,46mmol) và Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,013g, 0,01mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica pha ngược (YMC C18 12g, H<sub>2</sub>O/MeCN = 95/5 đến 5/95). Phân đoạn được cô. MeOH được thêm vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, các tinh thể tạo thành được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,097g) (chất rắn không màu).

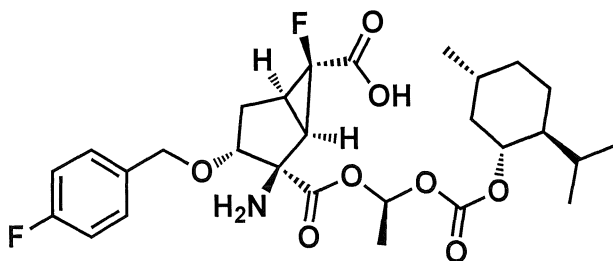
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,69 - 0,90 (10 H, m), 0,92 - 1,08 (1 H, m), 1,32 - 1,46 (5 H, m), 1,62 (2 H, br d, J=11,6 Hz), 1,79 - 2,06 (5 H, m), 2,21 - 2,27 (1 H,



m), 2,29 - 2,36 (1 H, m), 3,66 - 3,78 (1 H, m), 4,39 - 4,48 (2 H, m), 4,55 (1 H, br d,  $J=11,6$  Hz), 6,64 - 6,73 (1 H, m), 7,09 - 7,22 (2 H, m), 7,22 - 7,36 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 576  $[M+Na]^+$

Ví dụ 2 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flu-3-[(4-florophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[({(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

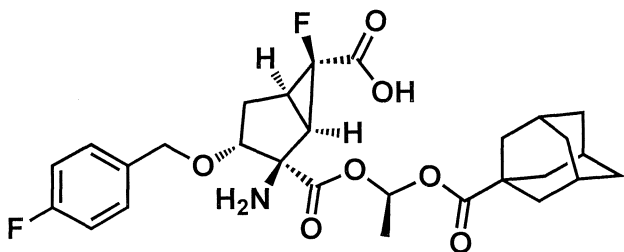


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,66mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và (1S)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (xem công bố đơn số WO2013/180271) (0,42g, 1,59mmol).

$^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,65 (3 H, d,  $J=7,0$  Hz), 0,73 - 0,86 (7 H, m), 0,93-1,01 (2 H, m), 1,23 - 1,32 (1 H, m), 1,39 - 1,45 (4 H, m), 1,53 - 1,61 (2 H, m), 1,71 - 1,79 (1 H, m), 1,89 - 1,97 (2 H, m), 2,04 - 2,12 (1 H, m), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 2,22 - 2,29 (1 H, m), 2,48 - 2,49 (2 H, m), 3,64-3,70 (1 H, m), 4,36 - 4,44 (2 H, m), 4,49 - 4,53 (1 H, m), 6,64 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,09 (2 H, s), 7,26 - 7,30 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 576  $[M+Na]^+$

Ví dụ 3 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flu-3-[(4-florophenyl)metoxy]-2-({(1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

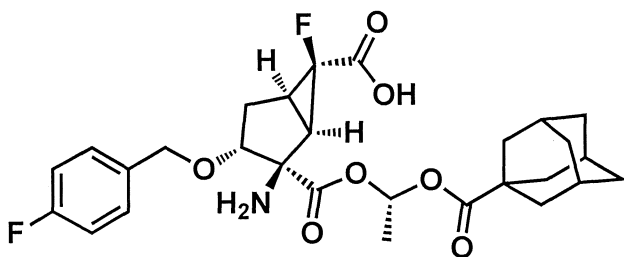


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,093g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,20g, 0,44mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và (1S)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (xem công bố đơn WO2013/180271) (0,32g, 1,33mmol).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 - 1,45 (3 H, m), 1,55 (3 H, br d, J=11,6 Hz), 1,63 (3 H, br d, J=12,0 Hz), 1,68 - 1,80 (6 H, m), 1,86 - 1,91 (3 H, m), 2,00 - 2,05 (1 H, m), 2,12 (1 H, dd, J=7,8, 2,5 Hz), 2,19 - 2,25 (1 H, m), 2,27 - 2,33 (1 H, m), 2,51 - 2,53 (1 H, m), 3,71 - 3,76 (1 H, m), 4,43 - 4,51 (1 H, m), 4,54 (1 H, d, J=12,0 Hz), 6,86 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,12 - 7,17 (2 H, m), 7,29 - 7,33 (2 H, m)

MS m/z : 532 [M-H]-

Ví dụ 4 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flu-3-[(4-florophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



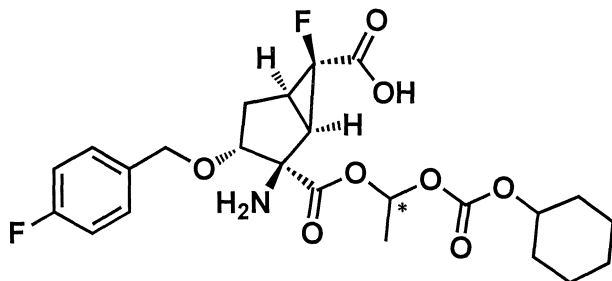
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,153g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,20g, 0,44mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và (1R)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (xem công bố đơn số WO2013/180271) (0,32g, 1,33mmol). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất tạo thành (Ví dụ 4) được xác định bằng cách phân tích cấu tạo bằng tia X.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,57 - 1,71 (6 H, m), 1,74 - 1,80 (6 H, m), 1,88 - 2,00 (5 H, m), 2,18 - 2,26 (1 H, m), 2,29 - 2,38 (1 H, m), 2,40 - 2,48 (1 H, m), 3,70 - 3,77 (1 H, m), 4,45 (1 H, d, J=11,6 Hz), 4,56 (1 H, d,

$J=11,6$  Hz), 6,76 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,13 - 7,18 (2 H, m), 7,27 - 7,32 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 532  $[M-H]^-$

Ví dụ 5 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-2-[(1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etoxy)cacbonyl]-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

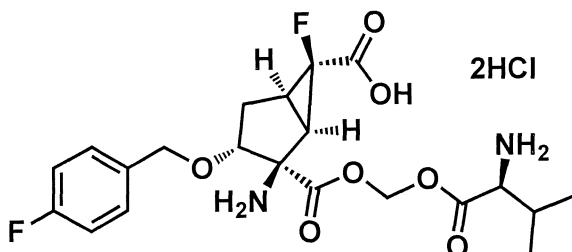


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,66mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat (0,24mL, 1,33mmol).

$^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 - 1,47 (10 H, m), 1,56 - 1,66 (2 H, m), 1,70 - 1,76 (1 H, m), 1,78 - 1,84 (1 H, m), 1,98 - 2,04 (1 H, m), 2,09 - 2,13 (1 H, m), 2,16 - 2,23 (1 H, m), 2,26 - 2,33 (1 H, m), 3,70 - 3,74 (1 H, m), 4,42 - 4,58 (3 H, m), 6,73 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,10 - 7,15 (2 H, m), 7,28 - 7,32 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 520  $[M+Na]^+$

Ví dụ 6 dihydroclorua của axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-{[(L-valyloxy)metoxy]cacbonyl}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



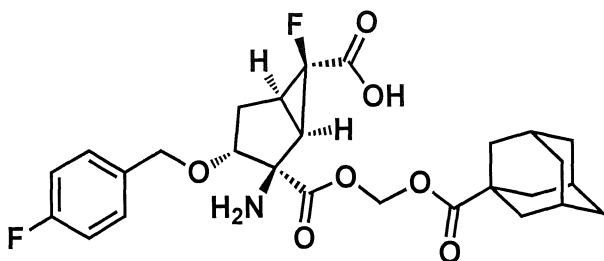
Thu được chất vô định hình không màu (0,091g) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,15g, 0,34mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và clometyl N-(tert-butoxycacbonyl)-L-valinat (0,27g, 1,03mmol). Chất vô định hình này được hòa tan trong  $CHCl_3$  (1,2mL). Dung dịch này được thêm nhỏ giọt dung dịch dioxan chứa HCl 4M (0,12mL) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu

ở đề mục (40mg) (chất rắn màu vàng nhạt).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  ppm 1,01 (6 H, d,  $J=7,0$  Hz), 2,20 - 2,27 (1 H, m), 2,42 - 2,53 (3 H, m), 2,58 - 2,64 (1 H, m), 3,69 (1 H, d,  $J=4,5$  Hz), 4,16 - 4,20 (1 H, m), 4,56 (2 H, s), 6,01 (1 H, d,  $J=6,2$  Hz), 6,13 (1 H, d,  $J=5,8$  Hz), 7,09 - 7,14 (2 H, m), 7,35 - 7,39 (2 H, m), 7,91 (1 H, s)

MS  $m/z$  : 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 7 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

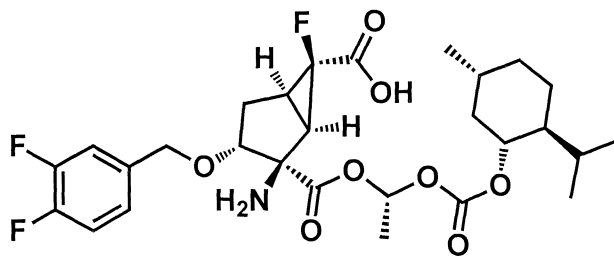


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (52mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,1g, 0,22mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và clometyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (0,055g, 0,24mmol).

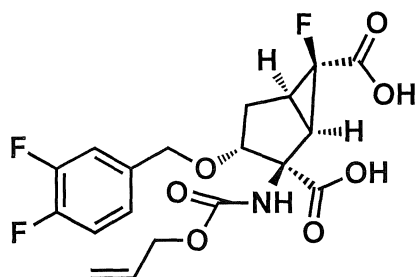
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 - 1,55 (3 H, m), 1,59 - 1,64 (3 H, m), 1,68 - 1,73 (6 H, m), 1,87 (3 H, br s), 1,95 - 2,00 (1 H, m), 2,09 (1 H, dd,  $J=7,6$ , 2,7 Hz), 2,13 - 2,19 (1 H, m), 2,29 (1 H, dd,  $J=13,2$ , 7,4 Hz), 2,47 (1 H, br d,  $J=8,7$  Hz), 2,52 - 2,57 (1 H, m), 3,70 - 3,75 (1 H, m), 4,46 (1 H, d,  $J=12,0$  Hz), 4,57 (1 H, d,  $J=12,0$  Hz), 5,75 (1 H, d,  $J=5,8$  Hz), 5,83 (1 H, d,  $J=5,8$  Hz), 7,15 (2 H, t,  $J=8,4$  Hz), 7,30 (2 H, t,  $J=6,7$  Hz)

MS  $m/z$  : 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 8 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({[(1R)-1-({[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-3-[(3,4-Diflophenyl)methoxy]-6-flo-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic

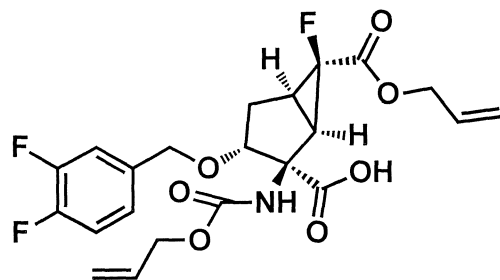


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7g) (chất vô định hình màu vàng nhạt) từ hợp chất (II)-2 (1,5g, 3,97mmol) (xem công bố đơn số WO03/061698) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(1).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,06 - 2,12 (1 H, m), 2,15 - 2,23 (1 H, m), 2,37 (1 H, dd,  $J=13,6, 7,4$  Hz), 2,69 - 2,73 (1 H, m), 3,32 (2 H, br s), 4,00 - 4,10 (1 H, m), 4,38 - 4,53 (3 H, m), 4,57 - 4,63 (1 H, m), 5,15 - 5,24 (1 H, m), 5,27 - 5,36 (1 H, m), 5,82 - 5,96 (1 H, m), 7,09 - 7,16 (1 H, m), 7,29 - 7,42 (2 H, m), 8,16 (1 H, s)

MS  $m/z$  : 452  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-3-[(3,4-Diflophenyl)methoxy]-6-flo-6-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic

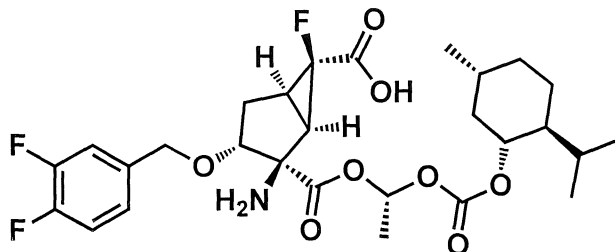


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8g) (chất vô định hình màu nâu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(2) sử dụng hợp chất (1,7g, 3,96mmol) thu được trong bước (1) làm chất ban đầu.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,14 - 2,45 (3 H, m), 2,77 (1 H, br d,  $J=7,0$  Hz), 4,06 - 4,20 (1 H, m), 4,39 - 4,72 (7 H, m), 5,14 - 5,36 (4 H, m), 5,84 - 5,97 (2 H, m), 7,01 - 7,45 (3 H, m), 8,20 (1 H, br s)

MS  $m/z$  : 492  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-((1R)-1-[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic (Ví dụ 8)

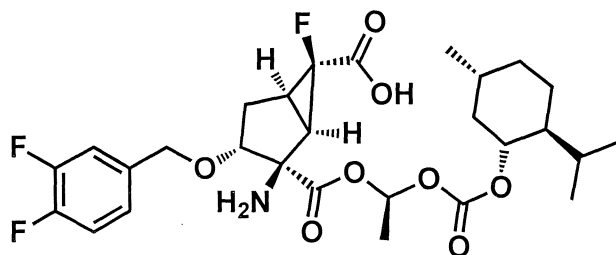


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (135mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,64mmol) thu được trong bước (2) và (1R)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (0,40g, 1,53mmol).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,73 (3 H, d,  $J=7,0$  Hz), 0,78 - 0,89 (7 H, m), 0,92 - 1,06 (2 H, m), 1,30 - 1,47 (5 H, m), 1,59 - 1,64 (2 H, m), 1,79 - 1,86 (1 H, m), 1,88 - 1,93 (1 H, m), 1,98 - 2,05 (2 H, m), 2,22 - 2,27 (1 H, m), 2,35 (1 H, dd,  $J=13,4, 7,6$  Hz), 2,51 - 2,53 (1 H, m), 3,72 - 3,78 (1 H, m), 4,39 - 4,63 (3 H, m), 6,67 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,09 - 7,12 (1 H, m), 7,27 - 7,31 (1 H, m), 7,39 (1 H, dt,  $J=10,7, 8,5$  Hz)

MS  $m/z$  : 594  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ 9 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

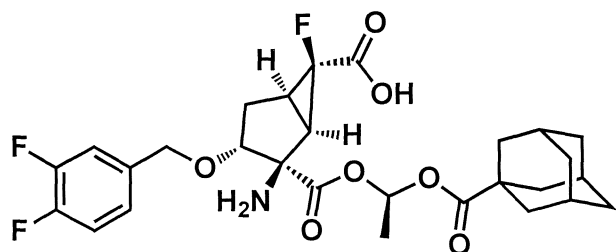


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (19mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,64mmol) thu được trong ví dụ 8-(2) và (1S)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (0,40g, 1,53mmol).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,66 (3 H, d,  $J=6,6$  Hz), 0,73 - 0,90 (7 H, m), 0,94 - 1,03 (2 H, m), 1,21 - 1,34 (2 H, m), 1,38 - 1,53 (4 H, m), 1,53 - 1,66 (2 H, m), 1,69 - 1,81 (1 H, m), 1,91 - 2,03 (2 H, m), 2,10 - 2,24 (2 H, m), 2,27 - 2,34 (1 H, m), 3,70 - 3,74 (1 H, m), 4,36 - 4,49 (2 H, m), 4,53 - 4,59 (1 H, m), 6,68 (1 H, q,  $J=5,0$  Hz), 7,11 (1 H, br s), 7,30 - 7,38 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 594  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ 10 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-((1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



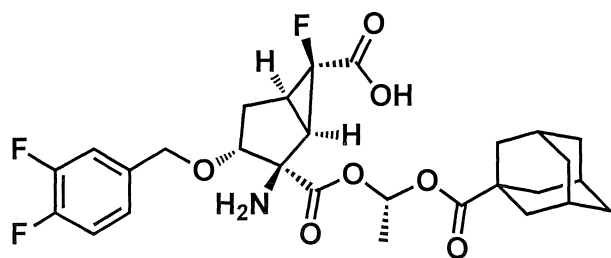
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (149mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,20g, 0,42mmol) thu được trong ví dụ 8-(2) và (1S)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (0,31g, 1,28mmol).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,55 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,64 (3 H, br d,  $J=12,0$  Hz), 1,74 (3 H, br d,  $J=12,0$  Hz), 1,77 - 1,82 (6 H, m), 1,89 - 1,95 (3 H, m), 2,24 - 2,32 (2 H, m), 2,39 - 2,44 (1 H, m), 2,50 (1 H, dd,  $J=13,2, 7,4$  Hz), 4,05 - 4,09 (1 H, m), 4,52 (2 H, s), 7,01 - 7,04 (1 H, m), 7,11 - 7,15 (1 H, m), 7,19 - 7,25 (1 H, m), 7,28 - 7,33

(1 H, m)

MS m/z : 550 [M-H]-

Ví dụ 11 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-  
({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]  
hexan-6-cacboxylic

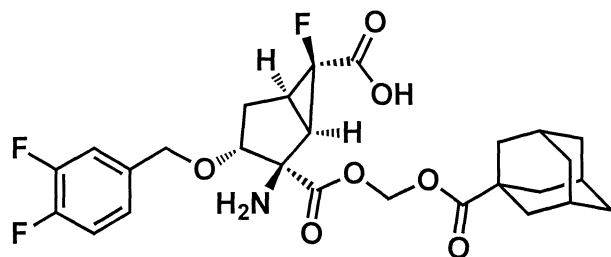


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (123mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,20g, 0,42mmol) thu được trong ví dụ 8-(2) và (1R)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (0,31g, 1,28mmol).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,48 (3 H, d, J=5,8 Hz), 1,70 - 1,80 (6 H, m), 1,90 (6 H, br s), 2,00 (3 H, br s), 2,18 - 2,21 (1 H, m), 2,25 - 2,29 (1 H, m), 2,42 - 2,48 (1 H, m), 2,52 - 2,58 (1 H, m), 4,06 - 4,11 (1 H, m), 4,49 - 4,56 (2 H, m), 6,92 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,10 - 7,14 (1 H, m), 7,21 - 7,28 (2 H, m)

MS m/z : 550 [M-H]-

Ví dụ 12 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-  
({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-  
cacboxylic



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (61mg) (chất vô định hình không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,20g, 0,42mmol) thu được trong

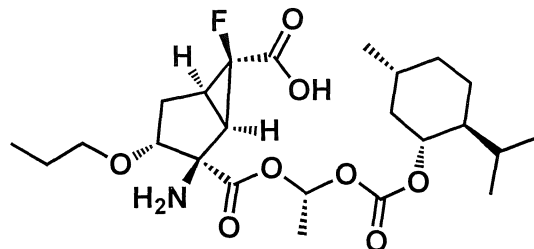


ví dụ 8-(2) và clometyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (0,19g, 0,85mmol).

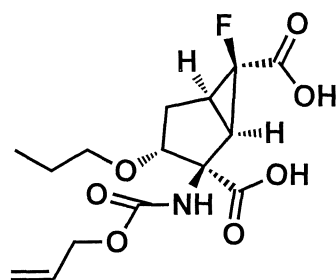
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,50 (3 H, br d, J=11,1 Hz), 1,60 (3 H, br d, J=12,0 Hz), 1,66 - 1,69 (6 H, m), 1,84 (3 H, br s), 1,94 - 1,99 (1 H, m), 2,05 - 2,12 (1 H, m), 2,12 - 2,17 (1 H, m), 2,30 (1 H, dd, J=13,6, 7,4 Hz), 3,68 - 3,74 (1 H, m), 4,45 (1 H, d, J=12,0 Hz), 4,56 (1 H, d, J=12,0 Hz), 5,73 (1 H, d, J=5,8 Hz), 5,84 (1 H, d, J=5,8 Hz), 7,08 - 7,11 (1 H, m), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,34 - 7,41 (1 H, m)

MS m/z : 538 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 13 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1R)-1-[[{[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl]oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic

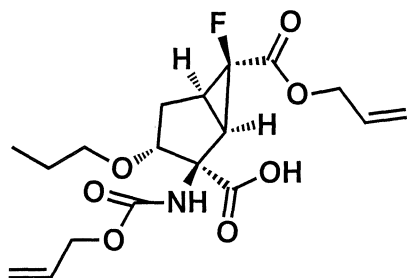


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,4g) (chất vô định hình màu vàng nhạt) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(1) sử dụng hợp chất (II)-3 (3,0g, 11,48mmol) (xem công bố đơn số WO03/061698) làm chất ban đầu.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,40 (2 H, sxt, J=7,0 Hz), 2,02 - 2,07 (1 H, m), 2,07 - 2,15 (1 H, m), 2,32 (1 H, dd, J=14,0, 9,1 Hz), 2,63 - 2,70 (1 H, m), 3,26 - 3,37 (2 H, m), 3,47 - 3,55 (1 H, m), 3,86 - 3,93 (1 H, m), 4,46 (1 H, br d, J=4,5 Hz), 5,18 (1 H, d, J=9,9 Hz), 5,31 (1 H, d, J=16,9 Hz), 5,86 - 5,95 (1 H, m)

MS m/z : 368 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flu-6-{[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl} amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic

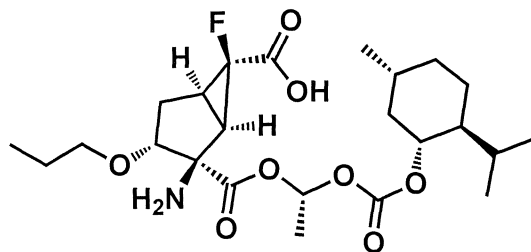


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8g) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(2) sử dụng hợp chất (1,7g, 4,95mmol) thu được trong bước (1) làm chất ban đầu.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (3 H, t,  $J=7,4$  Hz), 1,40 (2 H, sxt,  $J=7,4$  Hz), 2,08 - 2,27 (2 H, m), 2,32 - 2,42 (1 H, m), 2,70 - 2,86 (1 H, m), 3,33 - 3,36 (2 H, m), 3,39 - 3,55 (1 H, m), 3,86 - 4,04 (1 H, m), 4,36 - 4,75 (4 H, m), 5,08 - 5,39 (4 H, m), 5,82 - 5,97 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 408  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flu-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic (Ví dụ 13)

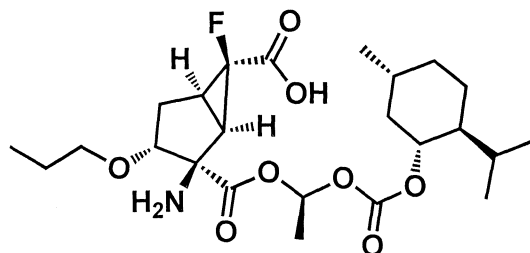


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (46mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,78mmol) thu được trong bước (2) và (1R)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (0,49g, 1,87mmol).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,74 (3 H, d,  $J=7,0$  Hz), 0,78 - 0,89 (10 H, m), 0,95 - 1,07 (2 H, m), 1,32 - 1,48 (7 H, m), 1,59 - 1,64 (2 H, m), 1,80 - 1,86 (1 H, m), 1,90 - 2,00 (3 H, m), 2,15 - 2,20 (1 H, m), 2,33 (1 H, dd,  $J=13,2, 7,4$  Hz), 3,30 (1 H, dt,  $J=9,1, 6,6$  Hz), 3,43 (1 H, dt,  $J=9,1, 6,6$  Hz), 3,56 - 3,64 (1 H, m), 4,41 - 4,47 (1 H, m), 6,65 - 6,68 (1 H, m)

MS m/z : 488 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 14 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flu-2-((1S)-1-(((1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo [3.1.0]hexan-6-cacboxylic

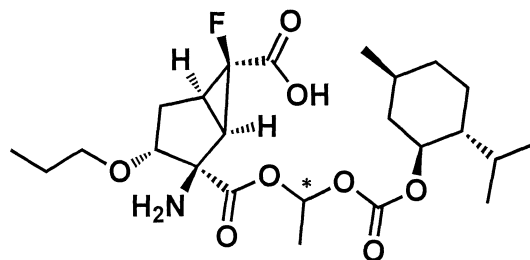


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (100mg) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-(3) sử dụng hợp chất (0,30g, 0,78mmol) thu được trong ví dụ 13-(2) và (1S)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (0,49g, 1,87mmol).

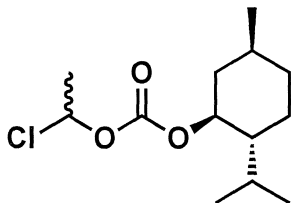
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 (3 H, d, J=7,0 Hz), 0,77 - 0,91 (10 H, m), 0,98 - 1,09 (2 H, m), 1,32 - 1,52 (7 H, m), 1,60 - 1,66 (2 H, m), 1,82 - 1,88 (1 H, m), 1,94 - 2,00 (2 H, m), 2,08 (1 H, dd, J=8,0, 2,5 Hz), 2,13 (1 H, ddd, J=13,2, 8,0, 5,8 Hz), 2,29 (1 H, dd, J=13,2, 7,4 Hz), 3,28 (1 H, dt, J=9,1, 6,6 Hz), 3,43 (1 H, dt, J=9,1, 6,6 Hz), 3,56 - 3,62 (1 H, m), 4,46 (1 H, td, J=10,8, 4,3 Hz), 6,67 (1 H, q, J=5,4 Hz)

MS m/z : 488 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 15 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flu-2-({1-[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo [3.1.0]hexan-6-cacboxylic



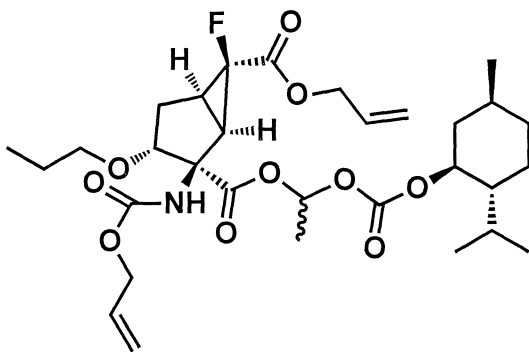
(1) 1-Cloetyl (1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat



Dung dịch  $\text{CHCl}_3$  (36mL) chứa D-mentol (5,0g, 31,99mmol) và pyridin (2,6mL, 31,99mmol) được làm nguội đến  $-60^\circ\text{C}$  trong bồn đá khô-axeton, và 1-cloetyl cacbonocloridat (3,67mL, 33,59mmol) được thêm nhỏ giọt hơn 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở  $-60^\circ\text{C}$  trong 30 phút và sau đó được chuyển vào bồn đá. Nhiệt độ được tăng đến  $0^\circ\text{C}$ , và nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, sau đó được rửa bằng nước muối, và được làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ . Chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Grace 12g, n-Hexan/EtOAc = 100/0 đến 90/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,7g) (chất dầu không màu).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CLOFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0,81 (3 H, dd,  $J=10,3, 7,0$  Hz), 0,85 - 0,95 (7 H, m), 1,03 - 1,13 (2 H, m), 1,39 - 1,54 (2 H, m), 1,66 - 1,74 (2 H, m), 1,84 (3 H, dd,  $J=5,8, 2,1$  Hz), 1,91 - 1,99 (1 H, m), 2,06 - 2,15 (1 H, m), 4,60 (1 H, qd,  $J=10,7, 4,3$  Hz), 6,44 (1 H, qd,  $J=5,8, 1,7$  Hz)

(2) 2-{1-[(1S,2R,5S)-5-Metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etyl}6-prop-2-en-1-yl (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-2-([prop-2-en-1-yl]oxy)cacbonyl}amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

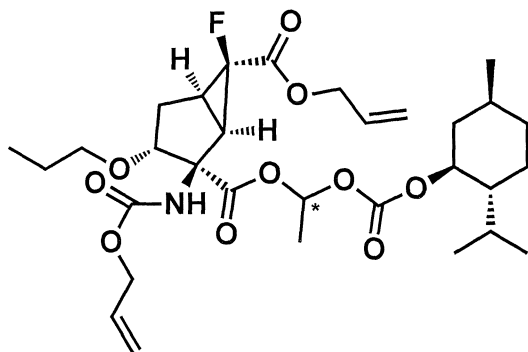


Dung dịch DMF (7mL) chứa hợp chất (0,56g, 1,47mmol) thu được trong ví dụ 13-(2) được thêm hợp chất (0,77g, 2,94mmol) thu được trong bước (1),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,30g, 2,20mmol) và NaI (0,44g, 2,94mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở  $50^\circ\text{C}$  trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được tách bằng cách thêm nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Sau đó, các lớp hữu cơ được kết hợp

và rửa bằng nước muối 5% và nước muối. Sau khi làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ , chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Grace 12g, n-Hexan/EtOAc = 100/0 đến 60/40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,40g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất dầu không màu).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,95 (15 H, m), 1,50 - 1,58 (7 H, m), 1,66 - 1,71 (2 H, m), 1,93 - 2,02 (1 H, m), 2,08 - 2,16 (1 H, m), 2,20 - 2,27 (1 H, m), 2,31 - 2,38 (1 H, m), 2,40 - 2,48 (1 H, m), 2,90 - 3,03 (1 H, m), 3,29 - 3,34 (1 H, m), 3,46 - 3,53 (1 H, m), 3,73 - 3,78 (1 H, m), 4,53 - 4,71 (5 H, m), 5,20 - 5,35 (5 H, m), 5,87 - 5,95 (2 H, m), 6,81 - 6,94 (1 H, m)

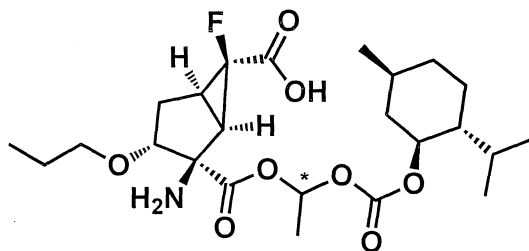
(3) Sự phân giải 2-{1-[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl]oxy]etyl} 6-prop-2-en-1-yl (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat



Hợp chất thu được trong ví dụ 15(2) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK ID, n-Hexan/IPA = 7:3) để thu được phân đoạn ở đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 15(3)-A (0,14g) và phân đoạn ở đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 15(3)-B (0,20g) (cả hai là chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 15(3)-A; 3,22 phút, Ví dụ 15(3)-B; 5,72 phút. (CHIRALPAK ID-3, n-Hexan/IPA = 7:3)

(4) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-2-({1-[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl]oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic (Các ví dụ 15-A và 15-B)



Dung dịch  $\text{CHCl}_3$  (2,3mL) chứa hợp chất ở ví dụ 15(3)-A (0,14g, 0,23mmol) được thêm axit 1,3-dimetylbarbituric (0,036g, 0,23mmol) và  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,004g, 0,0035mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. MeCN (5mL) được thêm vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Các tinh thể tạo thành được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 15-A (0,090g) (chất rắn không màu). Theo cách tương tự như trên, thu được hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 15-B (0,13g) (chất rắn không màu) từ ví dụ 15(3)-B (0,20g, 0,33mmol).

#### Ví dụ 15-A

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,74 - 0,91 (13 H, m), 0,95 - 1,12 (2 H, m), 1,33 - 1,51 (7 H, m), 1,60 - 1,68 (2 H, m), 1,79 - 1,90 (1 H, m), 1,94 - 2,05 (2 H, m), 2,06-2,19 (2 H, m), 2,27 - 2,36 (1 H, m), 3,29 (1 H, dt,  $J=9,1, 6,7$  Hz), 3,44 (3 H, dt,  $J=9,1, 6,7$  Hz), 3,56 - 3,66 (1 H, m), 4,45 (1 H, td,  $J=10,9, 4,4$  Hz), 6,74 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz)

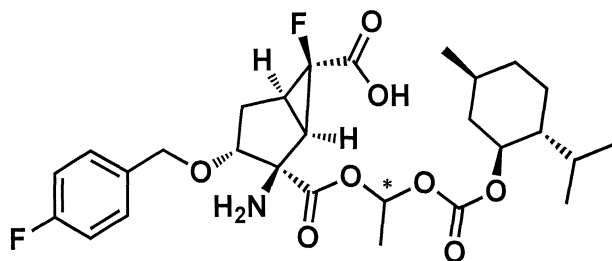
MS  $m/z$  : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ví dụ 15-B

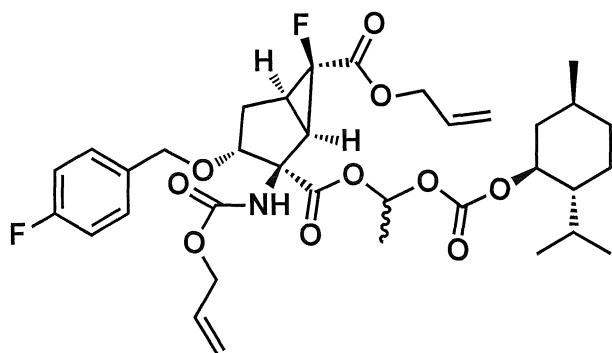
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,73 (3H, d,  $J=7,0$  Hz), 0,76-0,91 (10 H, m), 0,96 - 1,09 (2 H, m), 1,30 - 1,50 (7 H, m), 1,57-1,67 (2 H, m), 1,72 - 1,82 (1 H, m), 1,92 - 1,99 (3 H, m), 2,12-2,23 (1 H, m), 2,28 - 2,40 (1 H, m), 3,30 (1 H, dt,  $J=9,1, 6,5$  Hz), 3,44 (1 H, dt,  $J=9,1, 6,5$  Hz), 3,56 - 3,62 (1 H, m), 4,46 (1 H, td,  $J=10,9, 4,3$  Hz), 6,69 (1 H, q,  $J=5,5$  Hz)

MS  $m/z$  : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 16 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 2-{1-[(1S,2R,5S)-5-Metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl]oxy]etyl} 6-prop-2-en-1-yl (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-([(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl]amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

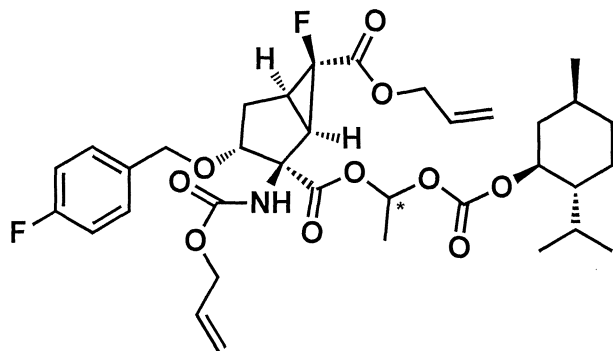


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,41g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng hợp chất (0,41g, 0,93mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và hợp chất (0,48g, 1,85mmol) thu được trong ví dụ 15-(1) làm các chất ban đầu.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 0,70 - 1,14 (12 H, m), 1,19 - 1,71 (7 H, m), 1,88 - 2,28 (2 H, m), 2,34 - 2,46 (2 H, m), 2,87 - 3,03 (1 H, m), 3,39 - 3,45 (1 H, m), 3,79 - 3,86 (1 H, m), 4,44 - 4,72 (7 H, m), 5,00 - 5,10 (1 H, m), 5,20 - 5,36 (4 H, m), 5,85 - 5,95 (2 H, m), 6,84 - 6,95 (1 H, m), 6,99 - 7,06 (2 H, m), 7,25 - 7,27 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 700  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

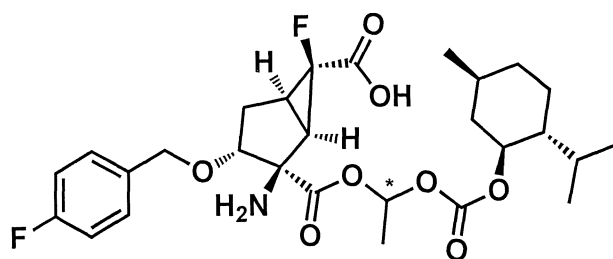
(2) Sự phân giải 2-{1-[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl]oxy]etyl} 6-prop-2-en-1-yl (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-([(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl]amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat



Hợp chất thu được trong ví dụ 16(1) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK ID, n-Hexan/EtOH = 4:1) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 16(2)-A (0,11g) và phân đoạn của đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 16(2)-B (0,15g) (cả hai là chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 16(2)-A; 2,92 phút., Ví dụ 16(2)-B; 4,30 phút. (CHIRALPAK ID-3, n-Hexan/EtOH = 8:2)

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-({1-[[({[(1S,2R,5S)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl]oxy} carbonyl)oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (Các ví dụ 16-A và 16-B)



Thu được các hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 16-A (0,058g) và ví dụ 16-B (0,076g) (cả hai là chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng tương ứng các hợp chất ở ví dụ 16(2)-A (0,10g, 0,15mmol) và ví dụ 16(2)-B (0,13g, 0,20mmol) thu được trong bước (2) làm các chất ban đầu.

Ví dụ 16-A

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 (3 H, d,  $J$  = 6,9 Hz), 0,78-1,10 (7 H, m), 1,28 - 1,44 (2 H, m), 1,47 (3 H, d,  $J$  = 5,5 Hz) 1,58 - 1,67 (2 H, m), 1,78 - 1,90 (2 H, m), 2,00-2,07 (2 H, m), 2,14 (1 H, dd,  $J$  = 7,8, 2,8 Hz), 2,18-2,26 (1 H, m), 2,32 (1 H, dd,  $J$  = 13,3, 7,4 Hz), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 4,37 - 4,50 (2 H, m), 4,58 (1 H, d,  $J$  = 12 Hz), 6,75 (1 H, q,  $J$  = 5,5 Hz), 7,09-7,16 (2 H, m), 7,29-7,36 (2 H, m)



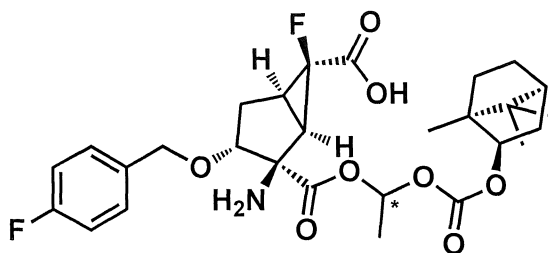
MS m/z : 554 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 16-B

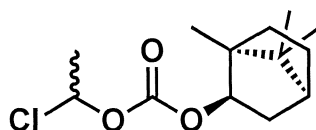
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,72 (3 H, d, J=7,0 Hz), 0,80 - 0,92 (7 H, m), 0,97 - 1,10 (2 H, m), 1,29 - 1,52 (4 H, m), 1,56 - 1,68 (2 H, m), 1,71-1,82 (1 H, m), 1,92 - 2,02 (3 H, m), 2,19 - 2,40 (2 H, m), 3,68 - 3,77 (1 H, m), 4,41 - 4,51 (2 H, m), 4,56 (1 H, d, J=12,0 Hz), 6,70 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,11-7,20 (2 H, m), 7,27-7,34 (2 H, m)

MS m/z : 554 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 17 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 1-Cloetyl (1S,2R,4S)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl cacbonat

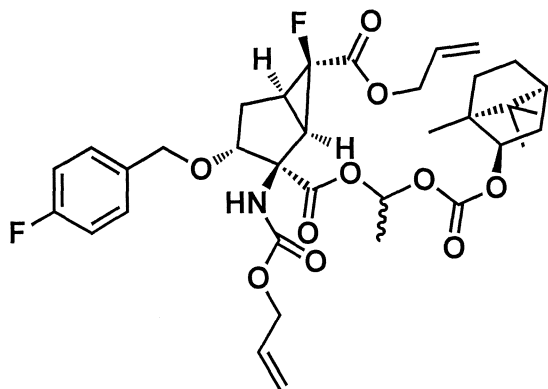


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,2g) (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15(1) sử dụng (-)-borneol (5,0g, 32,41mmol) làm chất ban đầu.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,87 - 0,93 (9 H, m), 1,13 (1 H, ddd, J=13,9, 12,4, 3,5 Hz), 1,23 - 1,38 (2 H, m), 1,69 - 1,88 (5 H, m), 1,89 - 1,99 (1 H, m), 2,35 - 2,46 (1 H, m), 4,85 - 4,92 (1 H, m), 6,43 (1 H, q, J=5,8 Hz)

MS m/z : 283 [M+Na]<sup>+</sup>

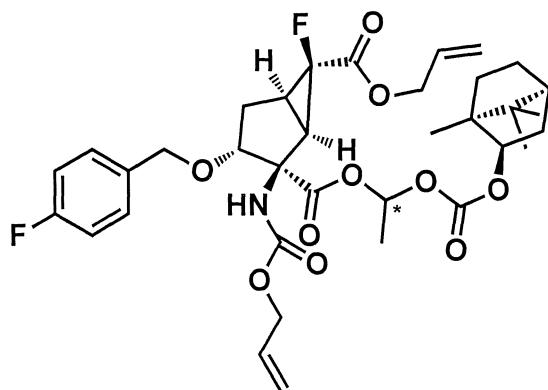
(2) 6-Prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat



Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,41g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng hợp chất (0,40g, 0,89mmol) thu được ví dụ 1-(2) và hợp chất (0,46g, 1,77mmol) thu được trong ví dụ 17-(1) làm các chất ban đầu.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,83 - 0,97 (9 H, m), 1,01 - 1,14 (1 H, m), 1,20 - 1,40 (2 H, m), 1,52 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,62 - 1,78 (2 H, m), 1,86 - 1,96 (1 H, m), 2,23 - 2,47 (5 H, m), 2,94 - 3,05 (1 H, m), 3,84 (1 H, td,  $J=7,8, 4,8$  Hz), 4,45 - 4,71 (6 H, m), 4,75 - 4,91 (1 H, m), 5,05 (1 H, s), 5,19 - 5,37 (4 H, m), 5,84 - 5,97 (2 H, m), 6,88 (1 H, q,  $J=5,5$  Hz), 7,04 (2 H, m), 7,26 (2 H, m)

(3) Sự phân giải 6-prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}carbonyloxy]ethyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}amino)bicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat

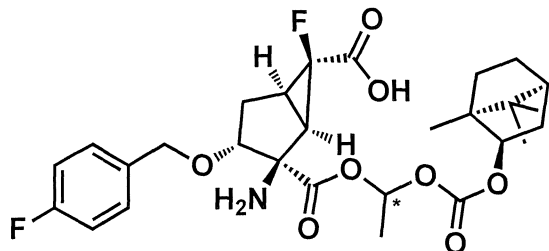


Hợp chất (0,41g, 0,93mmol) thu được trong ví dụ 17(2) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK IC, n-Hexan/IPA = 6:4) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 17(3)-A (0,20g) và phân đoạn của đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 17(3)-B (0,15g) (cả hai là chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 17(3)-A; 4,57 phút, Ví dụ 17(3)-B; 5,84 phút (CHIRAL PAK

IC-3, n-Hexan/IPA = 6:4)

(4) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[[({[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic (các ví dụ 17-A và 17-B)



Thu được các hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 17-A (0,098g) và ví dụ 17-B (0,072g) (cả hai là các chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng tương ứng các hợp chất ở ví dụ 17(3)-A (0,18g, 0,27mmol) và ví dụ 17(3)-B (0,13g, 0,20mmol) thu được trong ví dụ 17(3) ở dạng các chất ban đầu.

Ví dụ 17-A

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,78 - 0,86 (9 H, m), 0,97 (1 H, dd,  $J=13,9$ , 3,4 Hz), 1,13 - 1,21 (1 H, m), 1,23 - 1,32 (1 H, m), 1,43 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,63 - 1,81 (3 H, m), 1,97 - 2,05 (2 H, m), 2,20 - 2,37 (3 H, m), 3,69 - 3,77 (1 H, m), 4,45 (1 H, d,  $J=11,6$  Hz), 4,55 (1 H, d,  $J=11,6$  Hz), 4,70 - 4,75 (1 H, m), 6,69 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,12 - 7,18 (2 H, m), 7,26-7,32 (2 H, m)

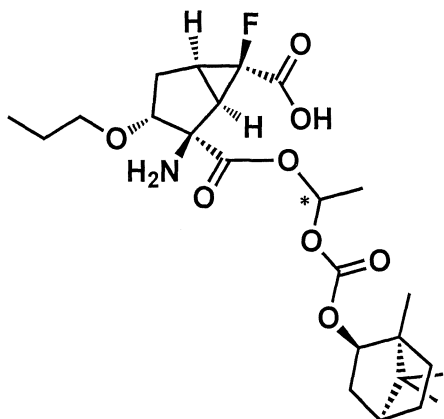
MS  $m/z$  : 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 17-B

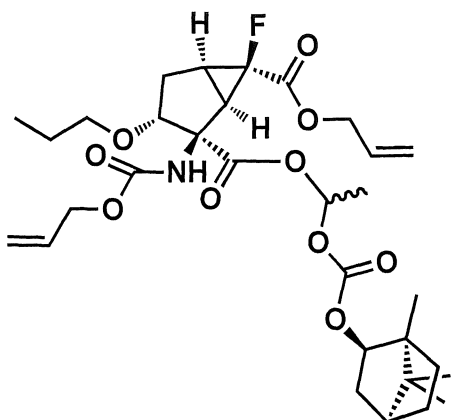
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,73 (3 H, s), 0,82 (6 H, s), 1,02 (1 H, dd,  $J=13,8$ , 3,4 Hz), 1,11 - 1,30 (2 H, m), 1,47 (3 H, d,  $J=5,5$  Hz), 1,62- 1,78 (3 H, m), 1,99- 2,07 (1 H, m), 2,10 - 2,34 (4 H, m), 3,69 - 3,76 (1 H, m), 4,46 (1 H, d,  $J=12,2$  Hz), 4,55 (1 H, d,  $J=12,2$  Hz), 4,64 - 4,72 (1 H, m), 6,75 (1 H, q,  $J=5,5$  Hz), 7,08-7,16 (2 H, m), 7,29 - 7,34 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 18 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxy-2-({1-[[({[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 6-Prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}carbonyloxy]ethyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-fluoro-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat

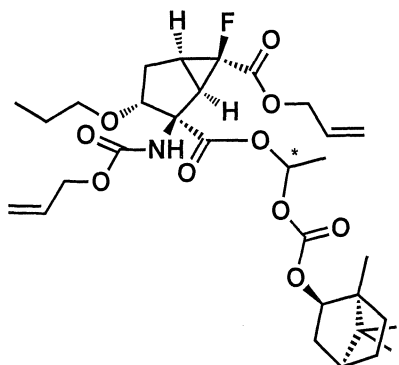


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,44g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng hợp chất (0,40g, 0,94mmol) thu được trong ví dụ 13-(2) và hợp chất (0,49g, 1,89mmol) thu được trong ví dụ 17-(1) ở dạng các chất ban đầu.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Na}$ )  $\delta$  ppm 0,84 - 0,91 (12 H, m), 1,07 - 1,14 (1 H, m), 1,23 - 1,35 (2 H, m), 1,49 - 1,59 (6 H, m), 1,67 - 1,79 (2 H, m), 1,89 - 1,97 (1 H, m), 2,22 - 2,48 (4 H, m), 2,96 (1 H, br s), 3,27 - 3,34 (1 H, m), 3,44 - 3,53 (1 H, m), 3,72 - 3,79 (1 H, m), 4,51 - 4,71 (4 H, m), 4,82 - 4,87 (1 H, m), 5,16 - 5,36 (4 H, m), 5,84 - 5,96 (2 H, m), 6,84 - 6,91 (1 H, m)

MS  $m/z$  : 632  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

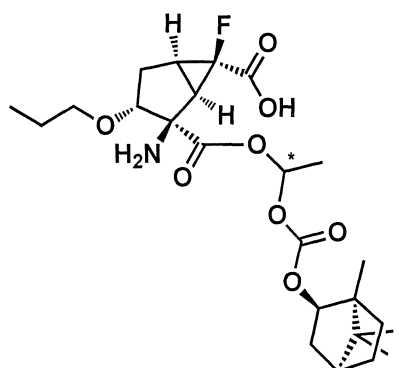
(2) Sự phân giải 6-prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}carbonyloxy]ethyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-fluoro-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}amino)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat



Hợp chất thu được trong ví dụ 18(1) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK IC, n-Hexan/IPA = 40:60) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 18(2)-A (0,17g) và phân đoạn của đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 18(2)-B (0,12g) (cả hai là chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 18(2)-A; 3,42 phút, Ví dụ 18(2)-B; 4,26 phút. (CHIRALPAK IC-3, n-Hexan/IPA = 2:3)

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-fluoro-3-propoxy-2-({1-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}carbonyloxy)etoxy}carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (các ví dụ 18-A và 18-B)



Thu được các hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 18-A (0,089g) và ví dụ 18-B (0,064g) (cả hai là chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng tương ứng các hợp chất ở ví dụ 18(2)-A (0,16g, 0,27mmol) và Ví dụ 18(2)-B (0,11g, 0,19mmol) thu được trong bước (2) làm các chất ban đầu.

#### Ví dụ 18-A

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,81 (3 H, s), 0,84 (6H, d, J=3,7 Hz), 0,95 (1 H, dd, J=13,8, 3,5 Hz), 1,10 - 1,19 (1 H, m), 1,22 - 1,31 (1 H, m), 1,47 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,62 - 1,80 (3 H, m), 2,02 - 2,08 (1 H, m), 2,11 - 2,36 (4 H, m), 3,70 - 3,77 (1 H, m), 4,48 (1H, d, J=12,0 Hz), 4,56 (1H, d, J=12,0 Hz), 4,68 - 4,77 (1 H, m), 6,74 (1 H,

q, J=5,4 Hz), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 7,29-7,36 (2 H,m)

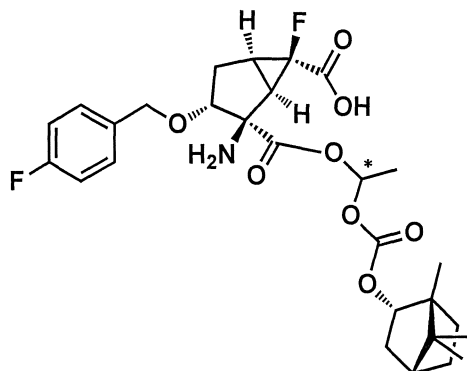
MS m/z : 486 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 18-B

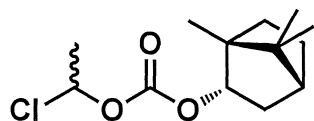
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 (3 H, s), 0,84 (6 H, d, J=7,8 Hz), 1,03 (1 H, dd, J=13,8, 3,4 Hz), 1,14-1,32 (2 H, m), 1,42 (3 H, d, J=5,3 Hz), 1,65 - 1,79 (3 H, m), 1,96 - 2,05 (2 H, m), 2,20 - 2,38 (3 H, m), 3,69 - 3,78 (1 H, m), 4,45 (1 H, d, J=11,6 Hz), 4,55 (1 H, d, J=11,6 Hz), 4,73 - 4,78 (1 H, m), 6,69 (1 H, q, J=5,3 Hz), 7,11-7,19 (2 H, m), 7,26 - 7,33 (2 H, m)

MS m/z : 486 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 19 axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl]oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 1-Cloetyl (1R,2S,4R)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl cacbonat



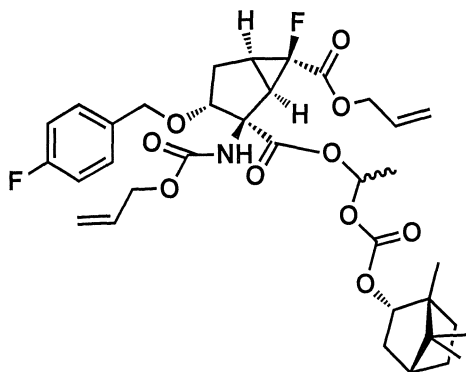
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,2g) (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15(1) sử dụng (+)-borneol (2,5g, 16,21mmol) làm chất ban đầu.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,87 - 0,93 (9 H, m), 1,13 (1 H, ddd, J=16,0, 12,4, 3,5 Hz), 1,23 - 1,38 (2 H, m), 1,69 - 1,83 (2 H, m), 1,83 - 1,88 (3 H, m), 1,89 - 1,99 (1 H, m), 2,35 - 2,46 (1 H, m), 4,85 - 4,92 (1 H, m), 6,41 - 6,47 (1 H, m)

MS m/z : 283 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) 6-Prop-2-en-1-yl 2-{1-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-

yl]oxy}cacbonyl]oxy]etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

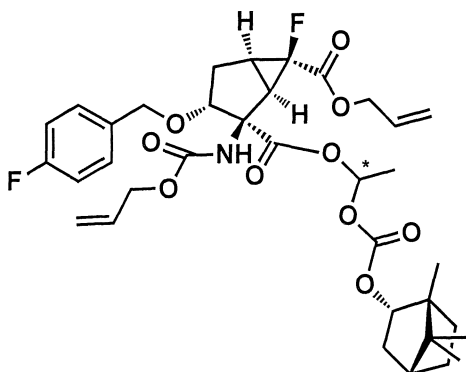


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,34g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng hợp chất (0,40g, 0,89mmol) thu được trong ví dụ 1-(2) và hợp chất (0,46g, 1,77mmol) thu được trong ví dụ 19-(1) làm các chất ban đầu.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 0,83 - 0,90 (9 H, m), 1,05 - 1,13 (1 H, m), 1,20 - 1,35 (2 H, m), 1,47 - 1,55 (3 H, m), 1,66 - 1,79 (2 H, m), 1,87 - 1,96 (1 H, m), 2,22 - 2,29 (1 H, m), 2,30 - 2,46 (3 H, m), 2,90 - 3,04 (1 H, m), 3,81 - 3,88 (1 H, m), 4,45 - 4,71 (6 H, m), 4,80 - 4,87 (1 H, m), 5,03 - 5,14 (1 H, m), 5,15 - 5,36 (4 H, m), 5,84 - 5,96 (2 H, m), 6,89 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,03 (2 H, m), 7,23 - 7,30 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 698  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) Sự phân giải 6-prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl]oxy]etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

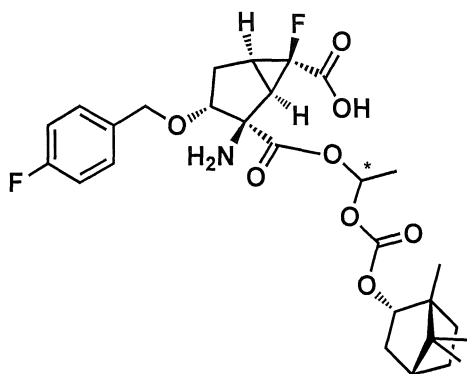


Hợp chất (0,34g, 0,50mmol) thu được trong ví dụ 19(2) được tách bằng sắc ký cột

bất đối (CHIRALPAK ID, n-Hexan/EtOH = 84:16) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 19(3)-A (0,085g, dầu không màu) và thành phần chứa phân đoạn của đỉnh thứ hai. Thành phần chứa phân đoạn của đỉnh thứ hai được tinh chế thêm bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK AS-H, n-Hexan/EtOH = 80:20) để thu được hợp chất ở ví dụ 19(3)-B (0,098g) (chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 19(3)-A; 3,51 phút, ví dụ 19(3)-B; 4,25 phút. (CHIRAL PAK ID-3, n-Hexan/EtOH = 4:1)

(4) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-({1-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy} carbonyl]oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (các ví dụ 19-A và 19-B)



Thu được các hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 19-A (0,044g) và ví dụ 19-B (0,056g) (cả hai là các chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng tương ứng các hợp chất ở ví dụ 19(3)-A (0,076g, 0,11mmol) và ví dụ 19(3)-B (0,085g, 0,13mmol) thu được trong ví dụ 19(3) làm các chất ban đầu.

Ví dụ 19-A

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,88 (12 H, m), 0,98 (1 H, dd,  $J=13,9, 3,4$  Hz), 1,13 - 1,33 (2 H, m), 1,40 (2 H, sxt, 7,1 Hz), 1,49 (3 H, d, 5,4 Hz), 1,63 - 1,83 (3 H, m), 1,96 - 2,03 (2 H, m), 2,15-2,23 (1 H, m), 2,25 - 2,38 (3 H, m), 3,26 - 3,33 (1 H, m), 3,39 - 3,47 (1 H, m), 3,54 - 3,64 (1 H, m), 4,70 - 4,76 (1 H, m), 6,66 - 6,71 (1 H, m)

MS  $m/z$  : 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 19-B

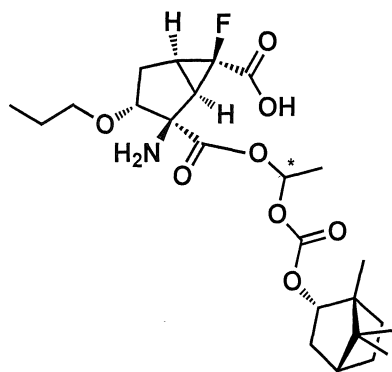
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,76 - 0,90 (12 H, m), 1,04 (1 H, dd,



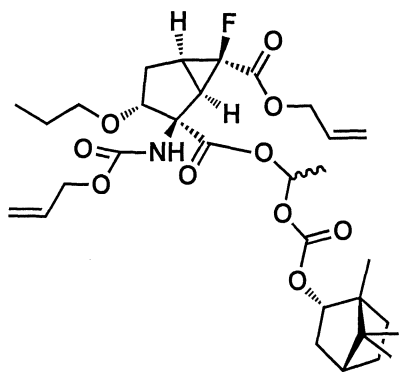
J=13,7, 3,3 Hz), 1,16 - 1,32 (2 H, m), 1,41 (2 H, sxt, J=7,1 Hz), 1,50 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,64 - 1,84 (3 H, m), 1,97 - 2,06 (1 H, m), 2,06 - 2,21 (2 H, m), 2,25 - 2,36 (2 H, m), 3,22 - 3,32 (1 H, m), 3,39 - 3,47 (1 H, m), 3,58 - 3,66 (1 H, m), 4,71 - 4,78 (1 H, m), 6,70 - 6,75 (1 H, m)

MS m/z : 552 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 20 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxy-2-({1-[[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 6-Prop-2-en-1-yl 2-{{1-[[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}carbonyl)oxy]ethyl}({[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}amino)-3-propoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylate



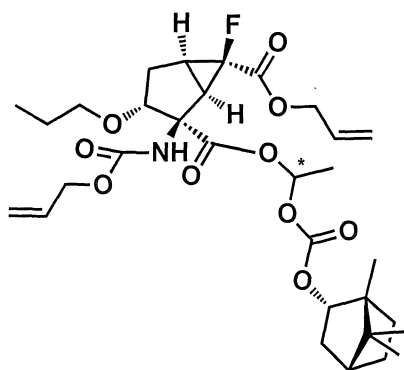
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,24g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất vô định hình không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng hợp chất (0,40g, 0,94mmol) thu được trong ví dụ 13-(2) và hợp chất (0,49g, 1,89mmol) thu được trong ví dụ 19-(1) làm các chất ban đầu.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,84 - 0,92 (12 H, m), 1,03 - 1,13 (1 H, m), 1,22 - 1,35 (2 H, m), 1,47 - 1,57 (6 H, m), 1,67 - 1,79 (2 H, m), 1,90 - 1,97 (1 H, m),

2,21 - 2,48 (4 H, m), 2,91 - 3,01 (1 H, m), 3,27 - 3,33 (1 H, m), 3,47 - 3,53 (1 H, m), 3,72 - 3,78 (1 H, m), 4,50 - 4,71 (4 H, m), 4,83 - 4,88 (1 H, m), 5,17 - 5,36 (4 H, m), 5,84 - 5,96 (2 H, m), 6,87 (1 H, q, J=5,3 Hz)

MS m/z : 610 [M+H]<sup>+</sup>

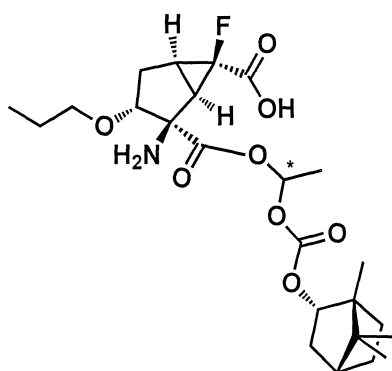
(2) Sự phân giải 6-prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyloxy]etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)-3-propoxybicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat



Hợp chất (0,24g, 0,40mmol) thu được trong ví dụ 20(1) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK ID, n-Hexan/EtOH = 85:15) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ nhất là hợp chất ở ví dụ 20(2)-A (0,056g, dầu không màu) và phân đoạn của đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 20(2)-B (0,10g, chất vô định hình không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 20(2)-A; 3,83 phút, Ví dụ 20(2)-B; 4,47 phút. (CHIRALPAK ID-3, n-Hexan/IPA = 85:15)

(3) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-flo-3-propoxy-2-({1-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyloxy]etoxy}cacbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic (Ví dụ 20)



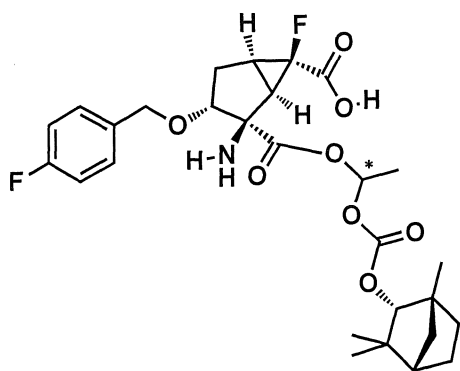
Thu được hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 20 (0,019g) (chất rắn không màu) bằng

quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng hợp chất ở ví dụ 20(2)-A (0,056g, 0,092mmol) thu được trong bước (2) làm chất ban đầu.

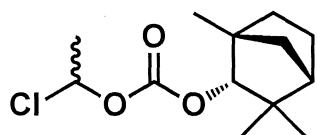
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,89 (12 H, m), 1,00 (1 H, dd,  $J=13,9, 3,3$  Hz), 1,13 - 1,23 (1 H, m), 1,24 - 1,33 (1 H, m), 1,36 - 1,47 (2 H, m), 1,50 (3 H, d,  $J=5,5$  Hz), 1,66 - 1,83 (3 H, m), 1,97 - 2,22 (3 H, m), 2,26 - 2,36 (2 H, m), 3,24 - 3,32 (1 H, m), 3,40 - 3,46 (1 H, m), 3,56 - 3,63 (1 H, m), 4,74 (1 H, m,  $J=9,6, 2,3$  Hz), 6,72 (1 H, q,  $J=5,3$  Hz)

MS  $m/z$  : 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 21 Tổng hợp axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-[(1R,2R,4S)-1,3,3-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) 1-Cloetyl (1R,2R,4S)-1,3,3-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl cacbonat



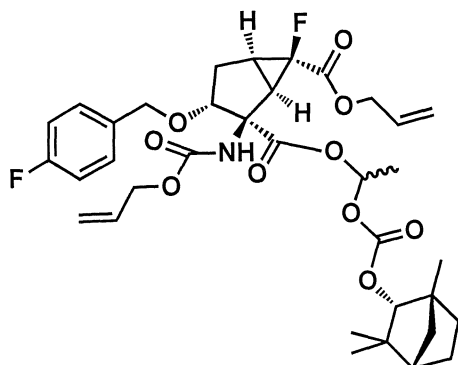
Thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,2g) (chất dầu không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15(1) sử dụng (+)-fenchol (5,0g, 32,41mmol) làm chất ban đầu.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,86 (3 H, d,  $J=7,8$  Hz), 1,10 - 1,17 (7 H, m), 1,22 (1 H, dd,  $J=10,4, 1,5$  Hz), 1,42 - 1,54 (1 H, m), 1,56 - 1,62 (1 H, m), 1,67 - 1,81 (3 H, m), 1,85 (3 H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,25 - 4,34 (1 H, m), 6,41 - 6,47 (1 H, m)

MS  $m/z$  : 283  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(2) 6-Prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1R,2R,4S)-1,3,3-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-

2-en-1-yl)oxy]cacbonyl} amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

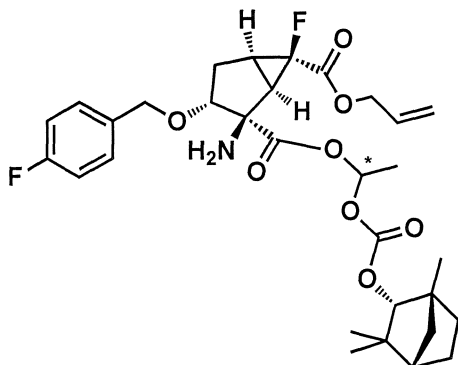


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,29g) ở dạng hỗn hợp đồng phân phi đối hình (chất vô định hình không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(2) sử dụng muối kali (0,40g, 0,81mmol) của hợp chất thu được trong ví dụ 1-(2) và hợp chất (0,42g, 1,63mmol) thu được trong ví dụ 21-(1) làm các chất ban đầu.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 0,79 - 0,90 (3 H, m), 1,00 - 1,12 (7 H, m), 1,15 - 1,22 (1 H, m), 1,41 - 1,58 (5 H, m), 1,62 - 1,77 (3 H, m), 2,20 - 2,28 (1 H, m), 2,36 - 2,45 (2 H, m), 2,96 (1 H, br s), 3,79 - 3,85 (1 H, m), 4,20 - 4,26 (1 H, m), 4,44 - 4,71 (6 H, m), 5,04 (1 H, br s), 5,19 - 5,36 (4 H, m), 5,85 - 5,95 (2 H, m), 6,80 - 6,93 (1 H, m), 7,02 (2 H, t,  $J=8,7$  Hz), 7,25 - 7,28 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 676  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) Sự phân giải 6-prop-2-en-1-yl 2-{1-[(1R,2R,4S)-1,3,3-trimethylbixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyloxy}etyl} (1R,2R,3R,5R,6R)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl} amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylat

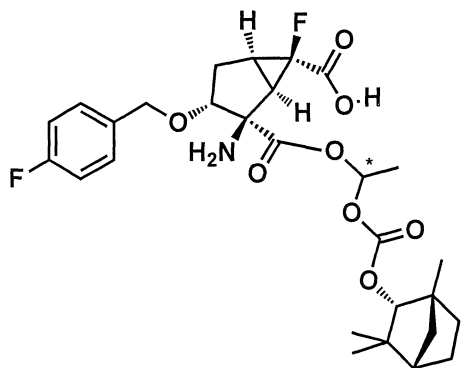


Hợp chất (0,19g, 0,28mmol) thu được trong ví dụ 21(2) được tách bằng sắc ký cột bất đối (CHIRALPAK ID, n-Hexan/EtOH = 85:15) để thu được phân đoạn của đỉnh thứ

nhất là hợp chất ở ví dụ 21(3)-A (0,061g) và phân đoạn của đỉnh thứ hai là hợp chất ở ví dụ 21(3)-B (0,042g) (cả hai là chất dầu không màu).

Thời gian lưu: Ví dụ 21(3)-A; 3,43 phút, Ví dụ 21(3)-B; 4,60 phút. (CHIRAL PAK ID-3, n-Hexan/EtOH = 85:15)

(4) axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-Amino-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-({1-[[{[(1R,2R,4S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy} carbonyl]oxy]ethoxy} carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (Ví dụ 21)

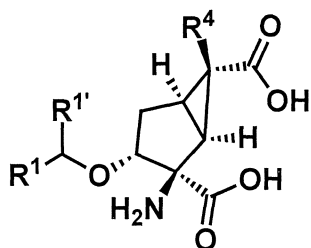


Thu được hợp chất nêu ở đề mục ở ví dụ 21 (0,024g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 15-(4) sử dụng hợp chất ở ví dụ 21(3)-B (0,042g, 0,063mmol) thu được trong ví dụ 21(3) làm chất ban đầu.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 (3 H, s), 0,97 - 1,21 (8 H, m), 1,37 - 1,48 (4 H, m), 1,52 - 1,66 (4 H, m), 1,70 (1 H, br d,  $J=3,3$  Hz), 1,91 - 2,05 (3 H, m), 2,17 - 2,37 (2 H, m), 3,72 (1 H, m), 4,18 (1 H, d,  $J=1,6$  Hz), 4,45 (1 H, d,  $J=11,6$  Hz), 4,55 (1 H, d,  $J=11,9$  Hz), 6,69 (1 H, q,  $J=5,5$  Hz), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 7,26 - 7,32 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Điều chế các dạng hoạt tính (II)-4 đến (II)-14



(II) - A

Các công thức cấu tạo, tên và dữ liệu dụng cụ ( $^1\text{H}$  NMR và dữ liệu phổ MS được dò) của các hợp chất dạng hoạt tính được tổng hợp bằng phương pháp theo quy trình điều

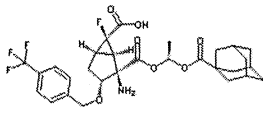
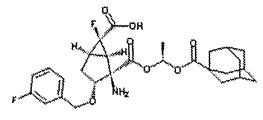
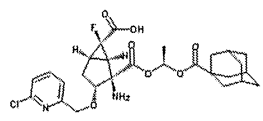
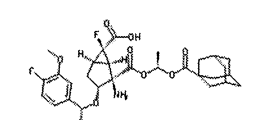
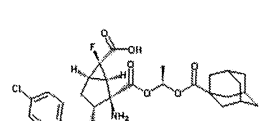
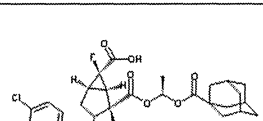
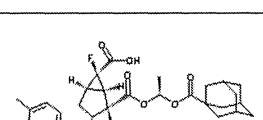
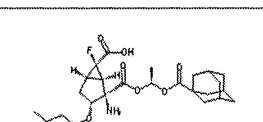
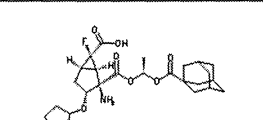
chế được mô tả trong công bố đơn số WO03/061698 hoặc WO2011/061935 (Hợp chất số (II)-4 đến (II)-13) và hợp chất dạng hoạt tính được tổng hợp bằng phương pháp theo quy trình điều chế được mô tả trong ví dụ 38 (Hợp chất số (II)-14) được thể hiện trong Bảng A.

Bảng A

| Hợp chất số | Cấu tạo | Tên hóa học                                                                                                            | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                    | MS được dò             |
|-------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| (II) -4     |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[(1R)-1-(4-floro-3-metoxiphenyl)etoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,24(d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,83 - 2,07 (m, 3H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H), 3,58 - 3,75(m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,56 (q, J=6,0 Hz, 1 H), 6,82 (ddd, J=6,2, 4,3, 2,2 Hz, 1 H), 6,99 - 7,25 (m, 2 H)                 | 372 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -5     |         | axít (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[[4-(triflorometil)phenil]metoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic          | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,07 (2 H, br s), 2,22 - 2,56 (4 H, m), 3,90 - 3,97 (1 H, m), 4,51 (1 H, d, J=12,4 Hz), 4,65 (1 H, d, J=12,4 Hz), 7,52 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,3 Hz)                                        | 378 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -6     |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[(3-floro phenil)metoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic                | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,05 (2 H, br s), 2,21 - 2,55 (4 H, m), 3,88 - 3,93 (1 H, m), 4,42 (1 H, d, J=12,0 Hz), 4,55 (1 H, d, J=12,0 Hz), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 7,11 - 7,17 (2H, m), 7,31 - 7,40 (1 H, m)                         | 328 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -7     |         | axít (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-(3-metylbutoxi)bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic                            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>0,84 (6 H, dd, J=6,7, 2,4 Hz), 1,30 (2 H, q, J=6,8 Hz), 1,53 - 1,66 (1 H, m), 2,01 (2 H, d, J=2,9 Hz), 2,20 - 2,31(2 H, m), 3,14 - 3,40 (1 H, m), 3,40 - 3,59 (1 H, m), 3,61 - 3,85 (1 H, m)              | 290 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -8     |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-cloropiridin-2-yl)metoxi]-6-florobixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic           | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,08 (2 H, br d, J=2,5 Hz), 2,28 - 2,54 (4H, m), 3,93 - 4,01 (1 H, m), 4,48 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,61 (1 H, d, J=13,6Hz), 7,40 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,87 (1 H, t, J=7,8Hz)          | 345 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -9     |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(xyclopentiloxi)-6-florobixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,37 - 1,65 (8 H, m), 1,91 - 2,09 (2 H, m), 2,17 - 2,35 (2 H, m), 3,71 - 3,82 (1H, m), 3,86 - 3,97 (1 H, m)                                                                                               | 288 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -10    |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-cloropiridin-3-yl)metoxi]-6-florobixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic           | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,97 - 2,57 (6 H, m), 3,86 - 4,00 (1 H, m), 4,38 - 4,64 (2 H, m), 7,50 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,74 - 7,88 (1 H, m), 8,34(1 H, d, J=1,7 Hz)                                                                   | 345 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -11    |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-cloropiridin-2-yl)metoxi]-6-florobixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic           | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,07 (2 H, br d, J=2,5 Hz), 2,27 - 2,56 (4H, m), 3,91 - 4,04 (1 H, m), 4,50 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,63 (1 H, d, J=13,2Hz), 7,48 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,53 (1 H, d, J=2,5 Hz)   | 345 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -12    |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[(4-metyl phenil)metoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,05 (br d, J=2,9 Hz, 2 H), 2,16 - 2,37 (m, 5 H), 3,79 - 3,99 (m, 1 H), 4,26 - 4,59 (m, 2 H), 7,01 - 7,29 (m, 4 H)                                                                                        | 324 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -13    |         | axít<br>(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[(2-oxo-1,2-dihydropiridin-4-yl)metoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>2,03 - 2,12 (2 H, m), 2,26 - 2,32 (1 H, m), 2,32 - 2,40 (1 H, m), 3,80 - 3,93 (1H, m), 4,17 - 4,45 (2 H, m), 6,06 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,22 (1 H, s), 7,28(1 H, d, J=7,0 Hz)                                | 327 [M+H] <sup>+</sup> |
| (II) -14    |         | axít (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(3,4-diflorophenil)metoxi]bixiclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>1,65 - 1,73 (1 H, m), 1,74 - 1,81 (1 H, m), 1,81 - 1,88 (1 H, m), 2,05 - 2,21 (2H, m), 3,51 - 3,62 (1 H, m), 4,34 (1H, d, J=12,0 Hz), 4,45 (1 H, d, J=11,9Hz), 7,11 - 7,17 (1 H, m), 7,33 - 7,43 (2 H, m) | 328 [M+H] <sup>+</sup> |

Các công thức cấu tạo, tên gọi và dữ liệu thiết bị ( $^1\text{H}$  NMR và dữ liệu phổ MS được dò) của các hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 4 sử dụng các dạng hoạt tính tương ứng được mô tả trong Bảng A làm các chất ban đầu được thể hiện trong Bảng B (các ví dụ số 22 đến 30).

Bảng B

| Vi dụ | Cấu tạo                                                                             | Tên hóa học                                                                                                                                                                                           | $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS được dò  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 22    |    | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-floro-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)-3-([4-(triflorometyl)phenyl]metoxy)bixyclo[3.1.0] hexan-6-carboxylic     | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,43 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,56 - 1,69 (6 H, m), 1,71 - 1,81 (6 H, m), 1,89 - 2,03 (5 H, m), 2,20 - 2,55 (4 H, m), 3,72 - 3,80 (1 H, m), 4,55 - 4,74 (2 H, m), 6,77 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,47 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,70 (2 H, d, J=8,3 Hz)                                                                      | 582 [M-H] - |
| 23    |    | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-floro-3-((3-forophenyl)metoxy)-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic                 | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,42 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,57 - 1,70 (6 H, m), 1,73 - 1,82 (6 H, m), 1,89 - 2,01 (5 H, m), 2,18 - 2,53 (4 H, m), 3,69 - 3,78 (1 H, m), 4,47 - 4,64 (2 H, m), 6,77 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,02 - 7,14 (3 H, m), 7,33 - 7,41 (1 H, m)                                                                            | 532 [M-H] - |
| 24    |   | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-3-[(6-cloropyridin-2-yl)metoxy]-6-floro-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic          | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,44 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,56 - 1,81 (7 H, m), 1,85 - 2,05 (6 H, m), 2,26 (1 H, ddd, J=13,2, 8,1, 4,7 Hz), 2,36 - 2,42 (1 H, m), 3,75 - 3,83 (1 H, m), 4,51 - 4,68 (2 H, m), 6,72 - 6,81 (1 H, m), 7,33 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,41 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,88 (1 H, t, J=7,8 Hz)                                | 551 [M+H] + |
| 25    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-floro-3-[(1R)-1-(4-floro-3-metoxiphenyl)etoxy]-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1,28 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,53 (d, J=5,4 Hz, 3 H), 1,70 (br s, 6 H), 1,88 (br s, 6 H), 2,01 (br s, 3 H), 2,05 - 2,11 (m, 1 H), 2,13 - 2,33 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 4,50 - 4,64 (m, 1 H), 6,73 - 6,79 (m, 1 H), 6,83 - 7,07 (m, 3 H)                                                            | 578 [M+H] + |
| 26    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-3-[(5-cloropyridin-2-yl)metoxy]-6-floro-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic          | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,43 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,56 - 1,70 (6 H, m), 1,76 (6 H, br s), 1,88 - 2,03 (5 H, m), 2,26 (1 H, br d, J=8,3 Hz), 2,34 - 2,56 (3 H, m), 3,78 (1 H, br d, J=5,8 Hz), 4,52 - 4,59 (2 H, m), 6,76 (1 H, q, J=5,6 Hz), 7,36 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,95 (1 H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,55 (1 H, d, J=2,1 Hz)         | 551 [M+H] + |
| 27    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-3-[(6-cloropyridin-3-yl)metoxy]-6-floro-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic          | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,40 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,57 - 1,69 (6 H, m), 1,70 - 1,81 (6 H, m), 1,94 - 2,02 (5 H, m), 2,22 (1 H, ddd, J=13,0, 8,1, 4,5 Hz), 2,31 - 2,54 (3 H, m), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 4,51 - 4,66 (2 H, m), 6,75 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,51 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,73 (1 H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,31 (1 H, d, J=2,5 Hz) | 549 [M-H] - |
| 28    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-floro-3-[(4-metylphenyl)metoxy]-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic                | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1,41 (d, J=5,4 Hz, 3 H), 1,56 - 1,69 (m, 6 H), 1,71 - 1,81 (m, 6 H), 1,87 - 2,02 (m, 3 H), 2,12 - 2,40 (m, 7 H), 2,67 - 3,79 (m, 1 H), 4,36 - 4,57 (m, 2 H), 6,77 (q, J=5,4 Hz, 1 H), 7,14 (s, 4 H)                                                                                                         | 528 [M-H] - |
| 29    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-6-floro-3-(3-metylbutoxy)-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic                        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0,83 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,24 - 1,38 (2 H, m), 1,44 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,52 - 1,73 (7 H, m), 1,73 - 1,86 (6 H, m), 1,90 - 2,00 (3 H, m), 2,06 - 2,42 (4 H, m), 3,32 - 3,41 (1 H, m), 3,45 - 3,53 (1 H, m), 3,55 - 3,61 (1 H, m), 6,75 (1 H, q, J=5,3 Hz)                                                   | 494 [M-H] - |
| 30    |  | axit (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-amino-3-(xyclopentyoxy)-6-floro-2-(((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] decan-1-carbonyloxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic                        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1,41 - 1,75 (m, 17 H), 1,88 (br s, 6 H), 2,01 (br s, 3 H), 2,20 (br s, 1 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 2,47 (br dd, J=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 3,99 (br s, 1 H), 4,08 (br, 1 H), 6,87 (q, J=5,2 Hz, 1 H)                                                                                                                      | 492 [M-H] - |



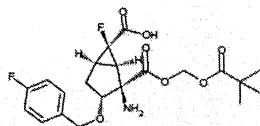
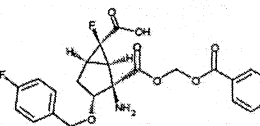
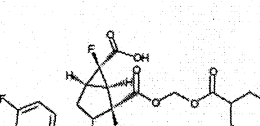
Các công thức cấu tạo, tên gọi và dữ liệu thiết bị (1H NMR và dữ liệu phổ MS được dò) của các hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong ví dụ 1 sử dụng các dạng hoạt tính tương ứng được mô tả trong Bảng A làm các chất ban đầu được thể hiện trong Bảng C (các ví dụ số 31 đến 34).

Bảng C

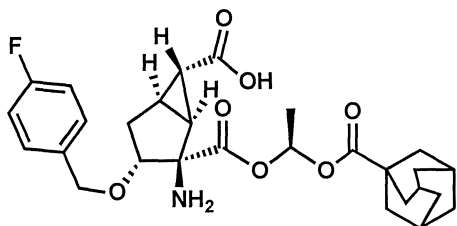
| Ví dụ | Cấu tạo | Tên hóa học                                                                                                                                                                                          | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS được dò             |
|-------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 31    |         | axit(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-2-(((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy]carbonyl]oxy]etoxycarbon yl)-3-[[4-(triflorometyl)phenyl]metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,67 - 1,10 (13 H, m), 1,28 - 1,48 (5 H, m), 1,62 (2 H, br d, J=12,0 Hz), 1,77 - 2,11 (5 H, m), 2,20 - 2,39 (2 H, m), 3,71 - 3,83 (1 H, m), 4,38 - 4,50 (1 H, m), 4,54 - 4,76 (2 H, m), 6,68 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,47 (2 H, br d, J=7,8 Hz), 7,70 (2 H, br d, J=7,8 Hz)                                                                                                                                                                                   | 604 [M+H] <sup>+</sup> |
| 32    |         | axit(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[[3-florophenyl]metoxy]-2-(((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy]carbonyl]oxy]etoxycarbon yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic           | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,71 - 1,08 (11 H, m), 1,35 (1 H, br t, J=11,8 Hz), 1,43 (3 H, br d, J=5,4 Hz), 1,62 (2 H, br d, J=11,6 Hz), 1,76 - 2,08 (4 H, m), 2,21 - 2,41 (2 H, m), 3,69 - 3,79 (1 H, m), 4,43 (1 H, td, J=10,0, 4,3 Hz), 4,48 - 4,65 (2 H, m), 6,68 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,01 - 7,16 (3 H, m), 7,30 - 7,45 (1 H, m)                                                                                                                                                  | 553 [M+H] <sup>+</sup> |
| 33    |         | axit(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[[6-cloropyridin-2-yl]metoxy]-6-floro-2-(((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy]carbonyl]oxy]etoxycarbon yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic     | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,73 (3 H, d, J=6,6 Hz), 0,77 - 0,89 (7 H, m), 0,91 - 1,08 (2 H, m), 1,30 - 1,49 (5 H, m), 1,62 (2 H, br d, J=11,1 Hz), 1,82 (1 H, dtd, J=14,0, 6,9, 6,9, 2,7 Hz), 1,87 - 1,94 (1 H, m), 1,98 - 2,07 (2 H, m), 2,28 (1 H, ddd, J=13,5, 7,9, 5,4 Hz), 2,36 - 2,53 (2 H, m), 3,76 - 3,83 (1 H, m), 4,43 (1 H, td, J=10,9, 4,5 Hz), 4,52 - 4,66 (2 H, m), 6,68 (1 H, q, J=5,4 Hz), 7,33 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,41 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,87 (1 H, t, J=7,8 Hz) | 571 [M+H] <sup>+</sup> |
| 34    |         | axit(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-floro-3-[[4-metylphenyl]metoxy]-2-(((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy]carbonyl]oxy]etoxycarbon yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0,74 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 0,78 - 0,91 (m, 7 H), 0,92 - 1,12 (m, 2 H), 1,31 - 1,49 (m, 5 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,76 - 2,05 (m, 4 H), 2,16 - 2,37 (m, 5 H), 3,65 - 3,78 (m, 1 H), 4,32 - 4,61 (m, 3 H), 6,67 (q, J=5,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 4 H)                                                                                                                                                                                                           | 550 [M+H] <sup>+</sup> |

Các công thức cấu tạo, tên gọi và dữ liệu thiết bị (1H NMR và dữ liệu phổ MS được dò) của các hợp chất được tổng hợp theo cách thức tương tự như trong ví dụ 1 được thể hiện trong Bảng D (các ví dụ số 35 đến 37) ngoại trừ các bước tương ứng với ví dụ 1- (2) được thực hiện sử dụng hợp chất clometyl xyclohexancacboxylat, clometyl benzoat hoặc clometyl 2,2-dimetylpropanoat đã biết thay vì (1R)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat. Axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((1S)-1-((2,2-dimetylpropanoyl)oxy)etoxycarbon yl)-6-flo-3-[[4-flophenyl]metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((1S)-1-(benzoyloxy)etoxycarbon yl)-6-flo-3-[[4-flophenyl]metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, và axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((1S)-1-((xyclohexancacboxyl)oxy)etoxycarbon yl)-6-flo-3-[[4-flophenyl]metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic có thể được tổng hợp theo cách thức tương tự.

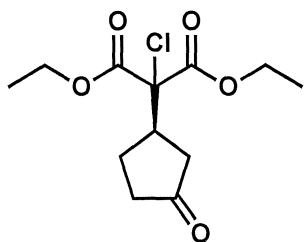
Bảng D

| Vi dụ | Cấu tạo                                                                           | Tên hóa học                                                                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MS được đo            |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 35    |  | axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((2,2-dimethylpropanoyl)oxy)metoxy)carbonyl)-6-floro-3-[(4-florophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,06 (9 H, d, J=0,8 Hz), 1,93 - 2,01 (1 H, m), 2,05 - 2,11 (1 H, m), 2,11 - 2,21 (1 H, m), 2,23 - 2,32 (1 H, m), 3,68 - 3,78 (1 H, m), 4,42 - 4,60 (2 H, m), 5,77 (1 H, d, J=5,8 Hz), 5,83 (1 H, d, J=5,8 Hz), 7,15 (2 H, t, J=8,7 Hz), 7,29 (2 H, dd, J=8,3, 5,8 Hz)                                                        | 442[M+H] <sup>+</sup> |
| 36    |  | axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((benzoyloxy)metoxy)carbonyl)-6-floro-3-[(4-florophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic                | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,00 - 2,05 (1 H, m), 2,13 - 2,29 (3 H, m), 3,65 - 3,78 (1 H, m), 4,32 (1 H, d, J=12,0 Hz), 4,45 (1 H, d, J=12,0 Hz), 5,98 (1 H, d, J=5,8 Hz), 6,08 (1 H, d, J=5,8 Hz), 6,92 - 7,04 (2 H, m), 7,08 - 7,18 (2 H, m), 7,42 - 7,52 (2 H, m), 7,60 - 7,73 (1 H, m), 7,90 (2 H, dd, J=8,3, 1,2 Hz)                                | 462[M+H] <sup>+</sup> |
| 37    |  | axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-(((cyclohexanecarbonyl)oxy)metoxy)carbonyl)-6-floro-3-[(4-florophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic   | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,00 - 1,28 (5 H, m), 1,46 - 1,75 (5 H, m), 1,99 (1 H, br s), 2,03 - 2,20 (3 H, m), 2,29 (1 H, dd, J=13,6, 7,4 Hz), 2,45 - 2,54 (2 H, m), 3,70 - 3,78 (1 H, m), 4,43 (1 H, d, J=12,0 Hz), 4,57 (1 H, d, J=12,0 Hz), 5,74 (1 H, d, J=5,8 Hz), 5,81 (1 H, d, J=5,8 Hz), 7,16 (2 H, t, J=8,9 Hz), 7,30 (2 H, dd, J=8,3, 5,8 Hz) | 468[M+H] <sup>+</sup> |

Ví dụ 38 Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-(((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic



(1) Tổng hợp dietyl clo[(1R)-3-oxocyclopentyl]propanedioat



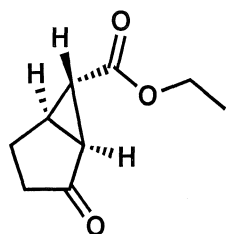
Dung dịch THF (20mL) chứa lithi nhôm hydrua (230mg, 6,061mmol) được thêm dung dịch THF (25mL) chứa (R)-(+)-1,1-bi-2-naphtol (3,72g, 13,0mmol) ở nhiệt độ từ 1 đến 4°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút, rây phân tử 4A (10,00g), natri cacbonat (280mg, 2,642mmol) và dietyl 2-clopropandioat (130,35g, 612mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 30 phút, xyclopent-2-en-1-on (60,00g, 730,8mmol) được thêm nhỏ giọt, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở

40°C trong 4 giờ. Chất không tan được lọc ở nhiệt độ trong phòng, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục (202,39g) (chất dầu màu nâu). Hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. Độ tinh khiết quang học là 90,85% ee trong phân tích bằng phép sắc ký cột bất đối. Thời gian lưu: dạng (R); 6,58 phút, dạng (S) form; 15,38 phút (CHIRAL PAK AY-3, tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút, n-Hexan/EtOH = 90/10)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,24 - 1,37 (6 H, m), 1,88 - 2,07 (1 H, m), 2,12 - 2,30 (2 H, m), 2,32 - 2,46 (2H, m), 2,47 - 2,58 (1 H, m), 3,16 - 3,32 (1 H, m), 4,22 - 4,40 (4 H, m)

MS m/z : 277  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Tổng hợp etyl (1S,5R,6S)-2-oxobicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat



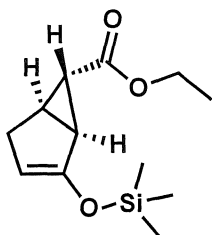
Dung dịch N-metyl-2-pyrrolidinon (630g) chứa hợp chất (202,39g, 612mmol) thu được trong ví dụ 38(1) được thêm lithi clorua (51,89g, 1,224mol) và axit axetic (36,75g, 612mmol) ở nhiệt độ từ 7 đến 12°C, hỗn hợp này được khuấy ở 125°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và toluen và 10% nước muối được thêm vào, sau đó là quy trình tách chất lỏng- chất lỏng. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối 10%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, sau đó được đẳng phí hai lần sử dụng IPA. IPA (30mL) được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C. Sự gia nhiệt dung dịch hỗn hợp được ngừng lại. Sau đó, n-heptan (30mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được làm nguội bằng đá cùng với khuấy. Các chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc. Các chất rắn được rửa bằng dung môi hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá chứa IPA và n-heptan (1/1, 45mL) và sau đó được làm khô bằng sự sục khí sử dụng nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,87g) ở dạng đồng phân đối hình đơn lẻ (chất rắn màu nâu nhạt). Độ tinh khiết quang học là >99% ee trong phân tích bằng phép sắc ký cột bất đối. Dữ liệu phổ được xác nhận là phù hợp với dữ liệu của hợp chất thu được bằng

phương pháp lập bản ghi (xem tài liệu J. Med. Chem., 2000, 43, 4893-4909). Thời gian lưu: dạng (1S, 5R, 6S); 8,52 phút, dạng (1R, 5S, 6R); 9,87 phút (CHIRAL PAK AY-3, tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút, n-Hexan/EtOH = 90/10).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,27 (3 H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,99 - 2,18 (4 H, m), 2,19 - 2,26 (1 H, m), 2,27 - 2,31 (1 H, m), 2,49 - 2,54 (1 H, m), 4,16 (2 H, q,  $J=7,1$  Hz)

MS  $m/z$  :169[M+H] $^+$

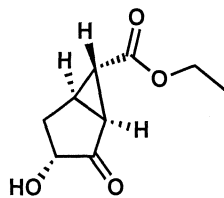
(3) Tổng hợp etyl (1S,5R,6S)-2-[(trimetylsilyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6-cacboxylat



Dung dịch toluen (23,1mL) chứa etyl (1S,5R,6S)-2-oxobicyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat (5,0g, 29,73mmol) thu được trong ví dụ 38(2), triethylamin (6,22mL, 44,59mmol) và trimetylsilyl triflat (7,93g, 35,67mmol) được thêm nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước (60mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi tách giữa các lớp hữu cơ và nước, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung môi nước chứa natri bicacbonat bão hoà (20mL) và nước muối (20mL) theo trình tự này. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,91g, 28,7mmol). Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 0,22 (9 H, s), 1,21 - 1,27 (3 H, m), 2,08 - 2,19 (1 H, m), 2,20 - 2,28 (1 H, m), 2,28 - 2,41 (2 H, m), 2,52 - 2,66 (1 H, m), 4,11 (2 H, q,  $J = 7,2$  Hz), 4,30 - 4,39 (1 H, m)

(4) Tổng hợp etyl (1S,3R,5R,6S)-3-hydroxy-2-oxobicyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat

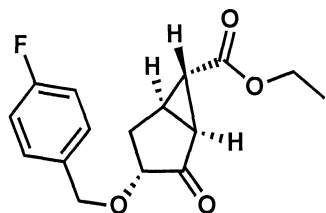


Huyền phù axetonitril (28,7mL) chứa metyltrioxorhenium(VII) (35,8mg, 0,144mmol) khi được làm mát bằng nước đá, axit axetic (173mg, 2,87mmol), pyridin (68,2mg, 0,86mmol) và dung môi nước chứa 30% hydro peroxit (4,99mL, 48,9mmol) được thêm nhỏ giọt. Dung dịch axetonitril (5,0mL) chứa etyl (1S,5R,6S)-2-[(trimethylsilyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene-6-carboxylat (6,91g, 28,7mmol) thu được trong ví dụ 38(3) được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metyltrioxorhenium(VII) (17,9mg, 0,0719mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước (5,0mL) chứa natri cacbonat (609mg, 5,75mmol) và dung dịch nước (50mL) chứa natri thiosulfat pentahydrat (12,5g, 50,3mmol) được thêm vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100mL) hai lần. Natri sulfat khan được thêm vào lớp hữu cơ thu được, và hỗn hợp này được giữ nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Isopropyl ete (50mL) được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy. Các chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,26g) (chất rắn không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$ ppm 1,22 - 1,33 (3 H, m), 1,94 - 2,11 (1 H, m), 2,20 - 2,27 (1 H, m), 2,33 - 2,39 (1 H, m), 2,48 - 2,56 (1 H, m), 2,61 - 2,69 (1 H, m), 3,90 - 4,02 (1 H, m), 4,12 - 4,22 (3 H, m)

MS m/z :185[M+H]<sup>+</sup>

(5) Tổng hợp etyl (1S,3R,5R,6S)-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-oxobicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat



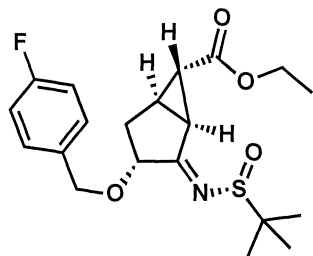
Dung dịch tetrahydropyran (3,0mL) chứa etyl (1S,3R,5R,6S)-3-hydroxy-2-

oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (0,53g, 2,88mmol) thu được trong ví dụ 38(4) và (4-flophenyl)metyl 2,2,2-tricloetanimidat (1,25g, 4,60mmol), axit triflometansulfonic (0,065mL, 0,575mmol) được thêm nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Biotage SNAP Ultra 50g, hexan:etyl axetat = 100:0 đến 35:65) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,59g) (chất dầu không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,23 - 1,29 (3 H, m), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 2,24 - 2,35 (1 H, m), 2,40 - 2,53 (2 H, m), 3,76 (1 H, t,  $J=8,3$  Hz), 4,08 - 4,18 (2 H, m), 4,56 (1 H, d,  $J=11,6$  Hz), 4,83 (1 H, d,  $J=11,7$  Hz), 6,97 - 7,06 (2 H, m), 7,31 (2 H, t,  $J=6,1$  Hz)

MS  $m/z$  :315  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(6) Tổng hợp etyl (1S,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-{[(R)-2-metylpropane-2-sulfinyl]imino}bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat



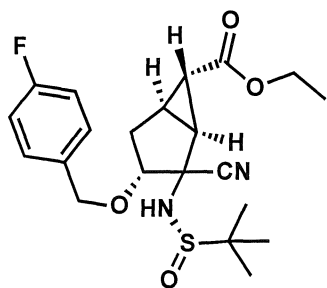
Dung dịch tetrahydrofuran (6,8mL) chứa etyl (1S,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (1,00g, 3,42mmol) thu được trong ví dụ 38(5) và (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (0,83g, 6,84mmol), titan(IV) etoxit (2,12mL, 10,26mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung môi nước chứa natri bicacbonat bão hòa được thêm vào, sau đó được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Biotage SNAP Ultra 50g, hexan:etyl axetat = 100:0 đến 30:70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,829g) (chất dầu không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,14 - 1,31 (12 H, m), 1,81 - 1,87 (1 H,

m), 2,02 - 2,09 (1 H, m), 2,33 - 2,48 (2 H, m), 3,64 - 3,69 (1 H, m), 3,97 (1 H, t,  $J=7,9$  Hz), 4,08 - 4,17 (2 H, m), 4,49 - 4,62 (1 H, m), 4,92 (1 H, d,  $J=11,7$  Hz), 6,99 - 7,05 (2 H, m), 7,24 - 7,30 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 396  $[M+H]^+$

(7) Tổng hợp ethyl (1S,3R,5R,6S)-2-xyano-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-{[(R)-2-metylpropan-2-sulfinyl]amino}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat

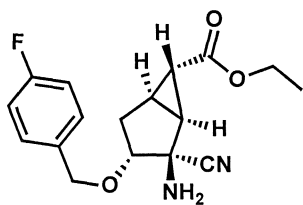


Dung dịch tetrahydrofuran (4,2mL) chứa ethyl (1S,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-{[(R)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat (0,83g, 2,09mmol) thu được trong ví dụ 38(6), xesi florua (1,59g, 10,5mmol) và trimetylsilyl xyanua (0,623g, 6,28mmol) được thêm vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung môi nước chứa natri bicacbonat bão hòa được thêm vào, sau đó được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được tách và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch hỗn hợp chứa hexan:ethyl axetat = 9:1 được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy. Sau đó, chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,77g) (chất rắn không màu).

$^1H$  NMR (400 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 1,19 (9 H, s), 1,24 (3 H, t,  $J=7,2$  Hz), 1,69 (1 H, t,  $J=3,0$  Hz), 2,06 - 2,17 (2 H, m), 2,25 - 2,33 (1 H, m), 2,51 (1 H, dd,  $J=6,6$ , 2,9 Hz), 3,48 - 3,59 (2 H, m), 4,06 - 4,16 (2 H, m), 4,52 - 4,63 (2 H, m), 7,05 (2 H, t,  $J=8,7$  Hz), 7,31 - 7,37 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 445  $[M+Na]^+$

(8) Tổng hợp ethyl (1S,2S,3R,5R,6S)-2-amino-2-xyano-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat

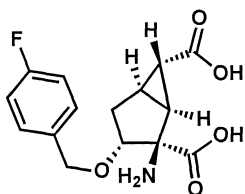


Dung dịch tetrahydrofuran (1,8mL) chứa ethyl (1S,3R,5R,6S)-2-xyano-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-{[(R)-2-metylpropan-2-sulfinyl]amino}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat (0,77g, 1,81mmol) thu được trong ví dụ 38(7), 2mol/L dung dịch etanol (4,5mL, 9,00mmol) chứa axit clohydric được thêm vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi nước chứa natri bicacbonat bão hòa được thêm vào, sau đó được chiết bằng cloform. Các lớp nước và hữu cơ được tách, và lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm. Isopropyl ete được thêm vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,51g) (chất rắn không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,24 (3 H, t,  $J=7,2$  Hz), 1,75 (1 H, t,  $J=3,1$  Hz), 1,92 - 2,11 (4 H, m), 2,27 - 2,34 (2 H, m), 3,34 (1 H, dd,  $J=9,1, 6,7$  Hz), 4,07 - 4,15 (2 H, m), 4,51 (1 H, d,  $J=11,9$  Hz), 4,60 (1 H, d,  $J=12,0$  Hz), 7,04 (2 H, t,  $J=8,7$  Hz), 7,31 (2 H, dd,  $J=8,4, 5,5$  Hz)

MS  $m/z$  : 319  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic (Hợp chất số II-15)



Dung dịch nước (5,9mL) chứa natri hydroxit (1,47g, 7,36mmol), dung môi nước chứa 30% hydro peroxit (0,081mL, 0,79mmol) và dung dịch dimetyl sulfoxit (0,53mL) chứa ethyl (1S,2S,3R,5R,6S)-2-amino-2-xyano-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylat (0,16g, 0,53mmol) thu được trong ví dụ 38(8) được thêm nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng nước đá. Nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nhiệt độ được tăng đến  $100^\circ\text{C}$ , và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16

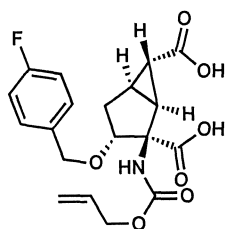


giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = ca. 1 bằng axit clohydric 4M, được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC sơ bộ, và phân đoạn chứa hợp chất có lợi được cô dưới áp suất giảm. EtOH được thêm vào phần cặn được hóa rắn, và hỗn hợp này được khuấy. Sau đó, chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất số II-15) (0,046g) (chất rắn không màu).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,65 - 1,73 (1 H, m), 1,73 - 1,81 (1 H, m), 1,85 (1 H, dd,  $J=7,2, 2,8$  Hz), 2,05 - 2,20 (2 H, m), 3,42 - 3,71 (1 H, m), 4,32 (1 H, d,  $J=11,5$  Hz), 4,48 (1 H, d,  $J=11,4$  Hz), 7,07 - 7,18 (2 H, m), 7,34 (2 H, dd,  $J=8,6, 5,7$  Hz)

MS  $m/z$  : 310  $[\text{M}+\text{H}]^+$

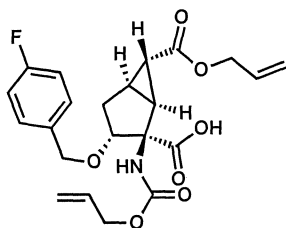
(10) Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic



Hỗn hợp chứa axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic (0,49mg, 1,58mmol) thu được trong ví dụ 38(9), 1,4-dioxan (3,2mL) và dung môi nước chứa natri bicacbonat bão hòa (5,6mL), allyl cloformat (0,34mL, 3,17mmol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau đó, các lớp hữu cơ và nước được tách, và lớp nước thu được được điều chỉnh đến độ pH 1 bằng cách thêm axit clohydric 2M, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục (0,53g) (chất vô định hình). Hỗn hợp này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS  $m/z$  : 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

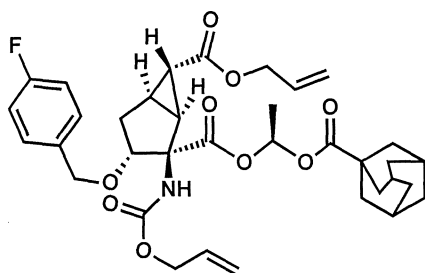
(11) Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-6-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}-2-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic



Dung dịch tetrahydrofuran (0,64mL) chứa axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-florophenyl)methoxy]-2-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl]amino)bicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (0,050g, 0,12mmol) thu được trong ví dụ 38(10), 4-dimetylaminopyridin (3,88mg, 0,032mmol), 4-metylmorpholin (0,021mL, 0,19mmol) và allyl cloformat (0,015mL, 0,14mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Dung môi nước chứa amoni clorua bão hòa được thêm vào, sau đó được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Biotage SNAP Ultra 50g, cloform:metanol = 100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g) (chất vô định hình màu nâu).

MS m/z : 434 [M+H]<sup>+</sup>

(12) Tổng hợp 6-prop-2-en-1-yl 2-[(1S)-1-{[(3R,5S)-trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl]oxy}etyl] (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-florophenyl)methoxy]-2-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl]amino)bicyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat



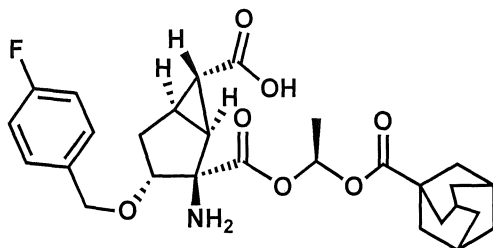
Dung dịch dimetyl sulfoxit (3,3mL) chứa axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-florophenyl)methoxy]-6-{[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl}-2-([[(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl]amino)bicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (0,14g, 0,33mmol) thu được trong ví dụ 38(11), kali cacbonat (0,067g, 0,48mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau đó, (1R)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxylat (0,16g, 0,65mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng dung môi nước chứa amoni clorua bão hòa và nước muối. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký

cột silica gel (Biotage SNAP Ultra 10g, hexan:etyl axetat = 95:5 đến 30:70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g) (chất dầu màu vàng nhạt).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 1,48 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,55 (2 H, d,  $J=4,4$  Hz), 1,62 - 1,75 (6 H, m), 1,82 - 1,91 (6 H, m), 1,95 - 2,18 (5 H, m), 2,23 - 2,33 (1 H, m), 2,57 (1 H, dd,  $J=6,9$ , 3,0 Hz), 4,39 - 4,62 (6 H, m), 5,15 - 5,36 (5 H, m), 5,83 - 5,95 (2 H, m), 6,91 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 6,99 - 7,06 (2 H, m), 7,20 - 7,25 (2 H, m)

MS  $m/z$  : 662  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ 38 Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)methoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl)oxy]ethoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic

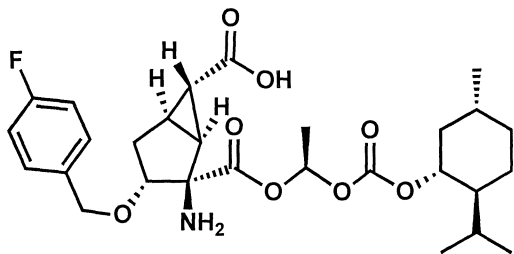


Dung dịch cloform (0,73mL) chứa 6-prop-2-en-1-yl 2-[(1S)-1-[(3R,5S)-trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carbonyl]oxy]ethyl (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)methoxy]-2-([(prop-2-en-1-yl)oxy]carbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (0,14g, 0,21mmol) thu được trong ví dụ 38(12), axit 1,3-dimetylbarbituric (0,034g, 0,22mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,5mg, 0,002mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (YMC C18 12g, nước:axetonitril = 95:5 đến 5:95). Phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục được cô. Isopropyl ete được thêm vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,021g) (chất rắn không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 1,46 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,64 - 1,76 (7 H, m), 1,87 (6 H, s), 1,96 - 2,05 (5 H, m), 2,10 - 2,19 (1 H, m), 2,23 - 2,33 (1 H, m), 3,59 - 3,69 (1 H, m), 4,42 (2 H, s), 6,88 (1 H, q,  $J=5,4$  Hz), 7,00 (2 H, t,  $J=8,1$  Hz), 7,20 (2 H, t,  $J=6,4$  Hz)

MS  $m/z$  : 514  $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ví dụ 39 Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1R)-1-[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic

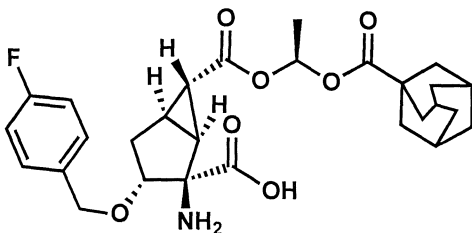


Thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ số 39) (0,010g) (chất rắn không màu) bằng quy trình tương tự như trong ví dụ 38(12) và ví dụ 38(13) sử dụng axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-6-{[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic (0,20g, 0,46mmol) thu được trong ví dụ 38(11) và (1R)-1-cloetyl (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl cacbonat (0,29g, 1,1mmol).

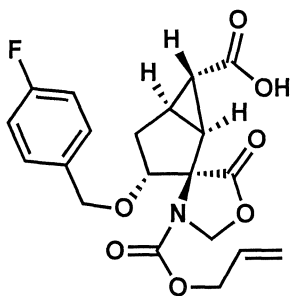
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,67 - 1,13 (13 H, m), 1,28 - 1,52 (3 H, m), 1,56 - 1,77 (4 H, m), 1,77 - 2,03 (4 H, m), 2,17 - 2,29 (2 H, m), 3,45 - 3,66 (1 H, m), 4,33 - 4,54 (3 H, m), 6,63 - 6,69 (1 H, m), 7,11 - 7,37 (4 H, m)

MS  $m/z$  : 534  $[\text{M-H}]^-$

Ví dụ tham khảo 1 Tổng hợp axit ((1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-6-((1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic



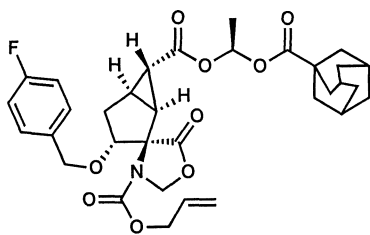
(1) Tổng hợp axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-5'-oxo-3'-{[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}spiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-[1,3]oxazolidin]-6-cacboxylic



Dung dịch toluen (2,3mL) chứa axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicacboxylic (0,096g, 0,24mmol) thu được trong ví dụ 38(10), 37% formalin (0,06720mL, 0,8968mmol) và monohydrat của axit toluensulfonic (2,32mg, 0,012mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 4 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục (0,19g) (chất vô định hình màu vàng nhạt). Hỗn hợp này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z : 404 [M-H]-

(2) Tổng hợp 3'-prop-2-en-1-yl 6-{(1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etyl} (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-5'-oxo-3'H-spiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-[1,3]oxazolidin]-3',6-dicacboxylat

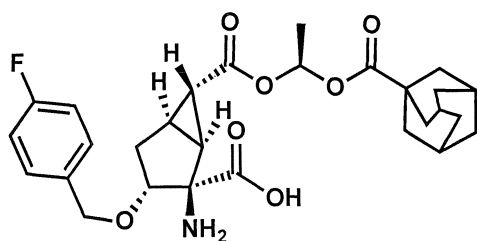


Dung dịch dimetyl sulfoxit (1,6mL) chứa axit (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-5'-oxo-3'-{[(prop-2-en-1-yl)oxy]cacbonyl}spiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-[1,3]oxazolidin]-6-cacboxylic (0,19g, 0,476mmol) thu được trong (1), kali cacbonat (0,714mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau đó, (1R)-1-cloetyl trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacboxylat (0,16g, 0,65mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng dung môi nước chứa amoni clorua bão hòa và nước muối. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (Biotage SNAP Ultra 10g, hexan:etyl axetat = 95:5 đến 50:50) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất

nêu ở đề mục (0,088g) (chất dầu màu nâu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOFORM-d)  $\delta$  ppm 1,41 - 1,47 (3 H, m), 1,63 - 2,10 (15 H, m), 2,17 - 2,45 (5 H, m), 4,01 - 4,21 (1 H, m), 4,21 - 4,39 (1 H, m), 4,45 - 4,62 (3 H, m), 5,12 - 5,36 (4 H, m), 5,84 - 5,94 (1 H, m), 6,75 - 6,89 (1 H, m), 6,90 - 7,08 (2 H, m), 7,11 - 7,24 (2 H, m)

(3) Tổng hợp axit ((1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-6-((1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-cacboxylic



Dung dịch cloform (1,4mL) chứa 3'-prop-2-en-1-yl 6-((1R)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etyl) (1S,2R,3R,5R,6S)-3-[(4-flophenyl)metoxy]-5'-oxo-3'H-spiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-[1,3]oxazolidin]-3',6-dicacboxylat (0,088g, 0,14mmol) thu được trong (2), axit 1,3-dimetylbarbituric (0,23g, 0,14mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,2mg, 0,0001mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, axetonitril (2,0mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g) (chất rắn không màu).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,38 (3 H, d, J=5,4 Hz), 1,61 - 2,02 (18 H, m), 2,07 - 2,20 (2 H, m), 3,53 - 3,61 (1 H, m), 4,31 (1 H, d, J=11,5 Hz), 4,48 (1 H, d, J=11,6 Hz), 6,64 - 6,70 (1 H, m), 7,10 - 7,18 (2 H, m), 7,31 - 7,39 (2 H, m)

MS m/z : 516[M+H]<sup>+</sup>

Thử nghiệm 1: thử nghiệm liên kết [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S

Các tế bào CHO biểu hiện ổn định các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa người mGluR2 và mGluR3 được nuôi cấy ở 37°C trong môi trường CO<sub>2</sub> 5% sử dụng môi trường Eagle được cải biến của hãng Dulbecco [1% prolin, 1mM natri pyruvat, 1mM axit succinic, 1mM dinatri succinat, 100 đơn vị/mL penixillin, 100 $\mu$ g/mL

streptomycin, 400 (mGluR2) hoặc 300 (mGluR3)  $\mu\text{g/mL}$  hygromycin B, 2mM L-glutamin (được thêm vào ngay trước khi sử dụng)] chứa 10% huyết thanh nhau thai bò được thẩm tách. Các tế bào này ở trạng thái hợp dòng được rửa bằng PBS(-), sau đó được phân ly bằng cách sử dụng máy nạo tế bào, và được quay ly tâm với vận tốc 1000 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C để thu hồi các tế bào. Hạt thu được được tạo huyền phù trong chất đệm HEPES 20mM (độ pH 7,4) (mGluR2) hoặc chất đệm HEPES 20mM chứa 1mM EDTA (độ pH 7,4) (mGluR3), và huyền phù này được đồng nhất trong thiết bị đồng nhất Teflon(R) và sau đó được quay ly tâm ở tốc độ  $48.000 \times g$  trong 20 phút ở 4°C để lại thu được hạt. Hạt thu được được cho tham gia thêm hai chu kỳ rửa và quay ly tâm và sau đó được đồng nhất với chất đệm được mô tả trên đây để thu được phân đoạn màng thô. Phân đoạn màng thô được pha loãng bằng chất đệm dùng cho thử nghiệm liên kết (nồng độ cuối cùng: 20mM HEPES, 100mM NaCl, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 $\mu\text{M}$  GDP, 10 $\mu\text{g/mL}$  saponin, 0,1% BSA) (mGluR2) hoặc (nồng độ cuối cùng: 20mM HEPES, 1mM EDTA, 100mM NaCl, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 $\mu\text{M}$  GDP, 10 $\mu\text{g/mL}$  saponin, 0,1% BSA) (mGluR3). Phân đoạn màng thô chứa 10 $\mu\text{g}$  protein màng/thử nghiệm, mỗi trong các hợp chất (II)-1 đến (II)-15 được thêm vào, và hỗn hợp này được ủ ở 30°C trong 20 phút. Sau đó, glutamat (nồng độ cuối cùng: 20 (mGluR2) hoặc 1 (mGluR3)  $\mu\text{M}$ ) và [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma\text{S}$  (nồng độ cuối cùng: 0,15nM) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được ủ ở 30°C trong 1 giờ. Dung dịch được ủ như vậy được lọc bằng cách nạp vào chất lọc Whatman GF/C, và dịch lọc được rửa bằng 1000 $\mu\text{L}$  chất đệm HEPES 20mM được làm lạnh bằng nước đá (độ pH 7,4) (mGluR2) hoặc chất đệm HEPES 20mM chứa 1 mM EDTA (độ pH 7,4) (mGluR3). Dung dịch hỗn hợp phát sáng được thêm vào dịch lọc thu được, và độ phóng xạ liên kết màng được đo sử dụng máy đếm tần số nháy. Độ phóng xạ chênh lệch khi vắng mặt glutamat được xác định là mức liên kết không đặc hiệu, và sự khác biệt với độ phóng xạ chênh lệch với sự có mặt của glutamat được xác định là mức liên kết đặc hiệu. Từ phần trăm ức chế sự liên kết đặc hiệu ở các nồng độ khác nhau của các hợp chất (II)-1 đến (II)-15 thu được đường cong ức chế bằng cách sử dụng phân tích phi tuyến tính. Các nồng độ mà ở đó các hợp chất (II)-1 đến (II)-15 ức chế 50% mức liên kết đặc hiệu ( $\text{IC}_{50}$ ) được tính từ đường cong ức chế. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 sau đây.

Bảng 1

| Hợp chất số      | mGluR2 IC <sub>50</sub> (nM) | mGluR3 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|------------------------------|------------------------------|
| Hợp chất (II)-1  | 36,1                         | 36,4                         |
| Hợp chất (II)-2  | 18,8                         | 14,8                         |
| Hợp chất (II)-3  | 75,1                         | 321                          |
| Hợp chất (II)-4  | 5,22                         | 5,04                         |
| Hợp chất (II)-5  | 23,7                         | 279                          |
| Hợp chất (II)-6  | 27,8                         | 75,5                         |
| Hợp chất (II)-7  | 98,8                         | 173                          |
| Hợp chất (II)-8  | 18,6                         | 32,3                         |
| Hợp chất (II)-9  | 62,2                         | 97,6                         |
| Hợp chất (II)-10 | 49,7                         | 50,6                         |
| Hợp chất (II)-11 | 28,4                         | 12,4                         |
| Hợp chất (II)-12 | 24,6                         | 54,4                         |
| Hợp chất (II)-13 | 37,3                         | 4,35                         |
| Hợp chất (II)-14 | 30,1                         | 15,2                         |
| Hợp chất (II)-15 | 32,7                         | 60,5                         |

#### Thử nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định trong dung dịch

Thử nghiệm nhằm xác định độ ổn định của các hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế trong dung dịch axit clohydric (độ pH 1,2) và chất đệm phosphate 20mM (độ pH 6,5) được tiến hành theo phương pháp sau đây.

Hợp chất được hòa tan trong dung dịch axit clohydric (độ pH 1,2) chứa axit clohydric và natri clorua hoặc chất đệm phosphate 20mM (độ pH 6,5) chứa dinatri hydrophosphat, natri dihydrophosphat và natri clorua để điều chế dung dịch với nồng độ khoảng 50µg/mL (gần nồng độ bão hòa khi hợp chất không được hòa tan). Dung dịch này được ủ ở 37°C trong 1 giờ và nồng độ của hợp chất trước và sau khi ủ được định lượng bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao để tính tỷ lệ phần trăm còn lại của hợp chất. Các hợp chất có tính ổn định thấp được đánh giá là không được áp dụng.

Tỷ lệ phần trăm các phân còn lại của các hợp chất đại diện trong dung dịch axit clohydric (độ pH 1,2) và 20mM chất đệm phosphate (độ pH 6,5) được thể hiện trong Bảng 2 sau đây.



Bảng 2

| Hợp chất số | Tỷ lệ còn lại của hợp chất (%) |        |
|-------------|--------------------------------|--------|
|             | pH 1,2                         | pH 6,5 |
| Ví dụ 1     | 109                            | 103    |
| Ví dụ 2     | NA                             | 104    |
| Ví dụ 3     | 93                             | NA     |
| Ví dụ 4     | 98                             | 98     |
| Ví dụ 5     | 100                            | 98     |
| Ví dụ 6     | 99                             | 11     |
| Ví dụ 7     | 101                            | 106    |
| Ví dụ 8     | 97                             | NA     |
| Ví dụ 9     | 115                            | 116    |
| Ví dụ 10    | 104                            | 107    |
| Ví dụ 11    | 96                             | 95     |
| Ví dụ 12    | 101                            | 102    |
| Ví dụ 13    | 98                             | 98     |
| Ví dụ 14    | 97                             | 97     |
| Ví dụ 15-A  | 104                            | 104    |
| Ví dụ 15-B  | 100                            | 103    |
| Ví dụ 16-A  | NA                             | NA     |
| Ví dụ 16-B  | 101                            | 93     |
| Ví dụ 17-A  | 104                            | 97     |
| Ví dụ 17-B  | 106                            | 100    |
| Ví dụ 18-A  | 107                            | 103    |
| Ví dụ 18-B  | NA                             | 112    |
| Ví dụ 19-A  | 98                             | 99     |
| Ví dụ 19-B  | 100                            | 106    |
| Ví dụ 20    | 106                            | 100    |
| Ví dụ 21    | 101                            | 98     |
| Ví dụ 22    | 96                             | 94     |
| Ví dụ 23    | 101                            | 100    |
| Ví dụ 24    | 95                             | 96     |
| Ví dụ 25    | 98                             | 99     |
| Ví dụ 26    | 97                             | 94     |
| Ví dụ 27    | 100                            | 101    |
| Ví dụ 28    | 100                            | 99     |
| Ví dụ 29    | 102                            | 103    |
| Ví dụ 30    | 100                            | 102    |
| Ví dụ 31    | NA                             | NA     |
| Ví dụ 32    | 96                             | 94     |
| Ví dụ 33    | 96                             | 97     |
| Ví dụ 34    | 100                            | 94     |
| Ví dụ 35    | 100                            | 97     |
| Ví dụ 36    | 100                            | 99     |
| Ví dụ 37    | 102                            | 96     |
| Ví dụ 38    | 97                             | 94     |
| Ví dụ 39    | 97                             | NA     |

NA: Không áp dụng vì độ tan thấp

Như được thể hiện trên đây, các hợp chất theo sáng chế là ổn định cao trong

các dung dịch kích thích dạ dày và ruột non, vì vậy có thể cho rằng chúng sẽ tồn tại ở dạng tiền được chất trong đường tiêu hóa.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm tỷ lệ phần trăm tạo thành hợp chất (II)-A hoặc (II) trong các phân đoạn gan S9

Tỷ lệ phần trăm tạo thành của hợp chất (II)-A hoặc (II) trong các phân đoạn gan S9 được xác nhận là hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế theo phương pháp sau đây.

Mỗi hợp chất theo sáng chế được cho vào chất đệm natri-kali phosphat (0,25mol/L, độ pH 7,4) chứa phân đoạn gan S9 (người: XenoTech, LLC/H0620.S9/Lot. 0810471, khi: XenoTech, LLC/P2000.S9/Lot. 0910273), và hỗn hợp này được ủ (37°C) trong 15 phút với sự có mặt của đồng yếu tố. Nồng độ cuối cùng của hợp chất theo sáng chế và nồng độ protein trong hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tương ứng đến 1µmol/L và 1mg protein/mL. Sau khi ủ, các phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm hai đơn vị thể tích dimetyl sulfoxit. Protein được loại bỏ bằng cách quay ly tâm (2150 × g, 4°C, 10 phút). Dịch nổi tạo thành được đưa vào phân tích bằng khối phổ sau sắc ký lỏng (LC-MS/MS).

Chất được phân tích được rửa giải trong chế độ gradien tuyến tính bằng cách sử dụng Shimadzu Shim-pack XR-ODS (2,2µm, 30mm x 3,0mm I.D.) ở dạng cột tách và 0,1% axit formic/dung dịch axetonitril (tốc độ dòng chảy: 1,3mL/phút) ở dạng pha động. Phân tích MS/MS của hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế, và hợp chất (II)-A hoặc (II) được thực hiện sử dụng hệ thống Triple TOF 5600 hoặc Triple Quad 5500 với giao diện TurbolonSpray (cả hai là các sản phẩm của AB SCIEX) ở chế độ dò ion dương hoặc âm.

Tỷ lệ phần trăm tạo thành của hợp chất (II)-A hoặc (II) trong các phân đoạn gan S9 được thể hiện trong Bảng 3 sau đây theo các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 3

|             |                  | Tỷ lệ tạo thành (%)<br>của dạng hoạt tính trong<br>phân đoạn gan S9 |       |
|-------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-------|
| Hợp chất số | Dạng hoạt tính   | Người                                                               | Khí   |
| Ví dụ 4     | Hợp chất (II)-1  | 88,2                                                                | 105,3 |
| Ví dụ 7     | Hợp chất (II)-1  | 68,1                                                                | 108,7 |
| Ví dụ 17-A  | Hợp chất (II)-1  | 31,9                                                                | 10,3  |
| Ví dụ 19-B  | Hợp chất (II)-1  | 40,3                                                                | 18,7  |
| Ví dụ 11    | Hợp chất (II)-2  | 101,1                                                               | 94,1  |
| Ví dụ 12    | Hợp chất (II)-2  | 65,2                                                                | 103,2 |
| Ví dụ 13    | Hợp chất (II)-3  | 63,9                                                                | 30,3  |
| Ví dụ 15-B  | Hợp chất (II)-3  | 23,7                                                                | 15,3  |
| Ví dụ 18-A  | Hợp chất (II)-3  | 51,9                                                                | 36,1  |
| Ví dụ 22    | Hợp chất (II)-5  | 96,3                                                                | 81,3  |
| Ví dụ 23    | Hợp chất (II)-6  | 99,3                                                                | 87,8  |
| Ví dụ 24    | Hợp chất (II)-8  | 98,1                                                                | 109,7 |
| Ví dụ 25    | Hợp chất (II)-4  | 107,3                                                               | 98,1  |
| Ví dụ 26    | Hợp chất (II)-11 | 86,4                                                                | 77,2  |
| Ví dụ 27    | Hợp chất (II)-10 | 95,8                                                                | 117,0 |
| Ví dụ 28    | Hợp chất (II)-12 | 93,0                                                                | 104,7 |
| Ví dụ 29    | Hợp chất (II)-7  | 75,4                                                                | 70,0  |
| Ví dụ 30    | Hợp chất (II)-9  | 100,9                                                               | 101,7 |
| Ví dụ 32    | Hợp chất (II)-6  | 11,6                                                                | 19,8  |
| Ví dụ 33    | Hợp chất (II)-8  | 28,7                                                                | 12,5  |
| Ví dụ 35    | Hợp chất (II)-1  | 98,5                                                                | 71,4  |
| Ví dụ 36    | Hợp chất (II)-1  | 101,7                                                               | 68,8  |
| Ví dụ 37    | Hợp chất (II)-1  | 103,7                                                               | 108,3 |
| Ví dụ 38    | Hợp chất (II)-15 | 99,1                                                                | 87,4  |

Hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế được chuyển hóa thành hợp chất (II)-A hoặc (II), như vậy cho phép giả thiết sự chuyển hóa từ các tiền dược chất thành các dạng hoạt tính của chúng ở cả gan người và khí.

Thử nghiệm 4: Đo các nồng độ huyết thanh của hợp chất (II)-A hoặc (II) ở khí khi sử dụng qua đường miệng

Các nồng độ huyết thanh của hợp chất (II)-A hoặc (II) sau khi sử dụng qua đường miệng của hợp chất (II)-A hoặc (II), và hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế được đo theo phương pháp sau đây.

Hợp chất (II)-A hoặc (II), và hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng ở khỉ đực cynomolgus (tình trạng nhịn ăn) với liều lượng 1mg/kg đối với hợp chất (II)-A hoặc (II) (tá dược: 0,5% dung dịch methyl xenluloza; được dùng ở

mức 5mL/kg).

Trước khi sử dụng qua đường miệng và 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng qua đường miệng, khoảng 0,6mL máu được lấy từ ven đầu chi trước (chất kháng đông: EDTA-2K). Huyết thanh thu được bằng cách quay ly tâm ( $2000 \times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ , 15 phút) được bảo quản đông lạnh ở  $-30^{\circ}\text{C}$  cho đến khi sử dụng để phân tích. Trong trường hợp phân tích, 50 $\mu\text{L}$  mẫu thử huyết thanh được làm tan ra dưới các điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau khi thêm 200 $\mu\text{L}$  hỗn hợp axetonitril/metanol chứa chất chuẩn nội, hỗn hợp tạo thành được khuấy và quay ly tâm ( $3639 \times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ , 10 phút) để loại bỏ protein. Dịch nổi bề mặt tạo thành được cho tham gia phân tích LC-MS/MS. Giới hạn dưới của việc định lượng hợp chất (II)-A hoặc (II) là 1 ng/mL cho tất cả các mẫu thử.

Nồng độ huyết thanh đỉnh ( $C_{\max}$ ) và dữ liệu sinh khả dụng (BA) của hợp chất (II)-A hoặc (II) sau khi dùng qua đường miệng các hợp chất đại diện ở khỉ được thể hiện trong bảng 4 sau đây. BA được tính trên cơ sở nồng độ huyết thanh của hợp chất (II)-A hoặc (II) sau khi sử dụng qua tĩnh mạch hợp chất (II)-A hoặc (II).

Bảng 4

| Hợp chất được sử dụng và dạng hoạt tính của nó |                 | $C_{\max}$ và BA của hợp chất (II)-A hoặc (II) ở khỉ khi sử dụng qua đường miệng |        |
|------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hợp chất được sử dụng                          | Dạng hoạt tính  | $C_{\max}$ (ng/mL)                                                               | BA (%) |
| Hợp chất (II)-1                                | -               | 15,3                                                                             | 5,4    |
| Hợp chất (II)-3                                | -               | 29,0                                                                             | 6,3    |
| Ví dụ 4                                        | Hợp chất (II)-1 | 247                                                                              | 68,6   |
| Ví dụ 11                                       | Hợp chất (II)-2 | 423                                                                              | 58,2   |
| Ví dụ 13                                       | Hợp chất (II)-3 | 284                                                                              | 50,0   |

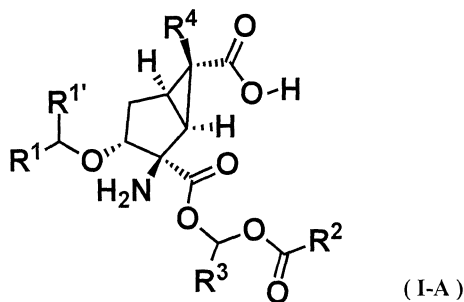
Việc sử dụng qua đường miệng hợp chất (I-A) hoặc (I) theo sáng chế cải thiện đáng kể biểu hiện của hợp chất (II)-A hoặc (II), thể hiện hiệu quả tiền dược chất vượt trội.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Các hợp chất theo sáng chế cho thấy là hữu ích làm các tiền dược chất của hợp chất (II)-A hoặc (II) mà có hoạt tính mạnh đối với các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2. Do đó, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng làm chế phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh mà được kiểm soát bởi các chất đối kháng thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2, như các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn vận động kèm theo sự co cứng cơ, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, suy não, phù não, các rối loạn do tủy sống, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch.

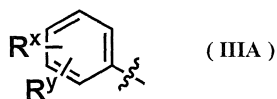
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I-A):



trong đó:

$R^1$  là nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen, hoặc công thức (IIIA) sau đây:



trong đó  $R^x$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkoxy, trong đó mỗi nhóm  $C_{1-6}$  alkyl và nhóm  $C_{1-6}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nguyên tử halogen, và

$R^y$  là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkoxy, trong đó mỗi nhóm  $C_{1-6}$  alkyl và nhóm  $C_{1-6}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nguyên tử halogen,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl,

hoặc  $R^1$  và  $R^{1'}$  tùy ý tạo thành  $C_{3-8}$  xycloalkan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

$R^2$  là nhóm  $C_{3-6}$  alkyl, nhóm  $C_{3-8}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, nhóm  $C_{3-8}$  xycloalkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm  $C_{1-6}$  alkyl và tùy ý có nhóm  $C_{1-5}$  alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng, nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc nhóm phenyl,

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, và

$R^4$  là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^4$  là nguyên tử flo, hoặc muối được dụng của nó.

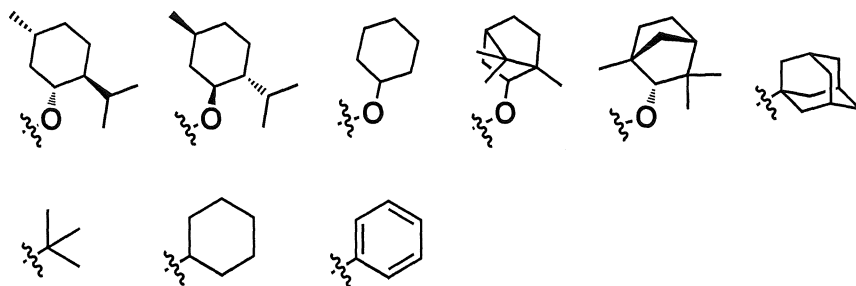
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

$R^1$  là nhóm etyl, nhóm 4-flophenyl, nhóm 3,4-diflophenyl, nhóm 4-flo-3-metoxypheyl, nhóm 4-(triflometyl)phenyl, nhóm 3-flophenyl, nhóm 4-metylphenyl, nhóm 6-clopyridin-2-yl, nhóm 6-clopyridin-3-yl, nhóm 5-clopyridin-2-yl hoặc nhóm 2-metylpropyl,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

hoặc  $R^1$  và  $R^{1'}$  tùy ý tạo thành xyclopentan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIB) sau đây:



( IIIB)

và

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  $R^4$  là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của nó.

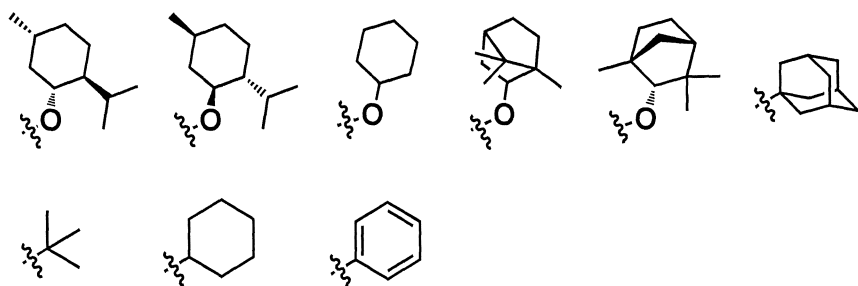
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

$R^1$  là nhóm etyl, nhóm 4-flophenyl, nhóm 3,4-diflophenyl, nhóm 4-flo-3-metoxypheyl, nhóm 4-(triflometyl)phenyl, nhóm 3-flophenyl, nhóm 4-metylphenyl, nhóm 6-clopyridin-2-yl, nhóm 6-clopyridin-3-yl, nhóm 5-clopyridin-2-yl hoặc 2-metylpropyl,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

hoặc  $R^1$  và  $R^{1'}$  tùy ý tạo thành xyclopentan cùng với nguyên tử cacbon liền kề nó,

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIB) sau đây:



( IIIB)

và

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

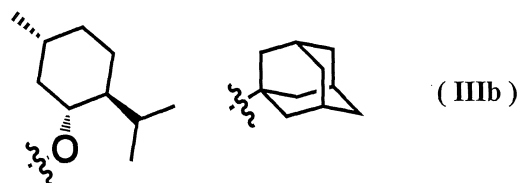
6. Hợp chất theo điểm 4 hoặc 5, trong đó  $R^1$  là nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 3,4-diflophenyl, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó:

$R^1$  là nhóm 4-flophenyl,

$R^{1'}$  là nguyên tử hydro, và

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIb) sau đây:

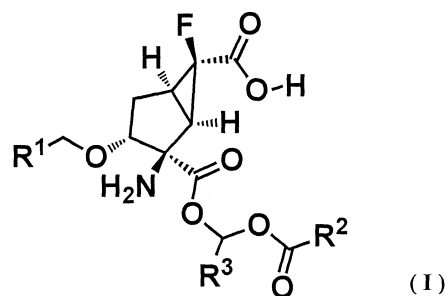


( IIIb )

hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó  $R^3$  là nhóm metyl, hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (I) sau đây:



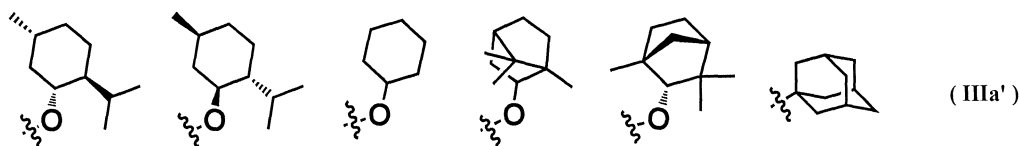
( I)

trong đó:

$R^1$  là nhóm etyl, nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 3,4-diflophenyl,

$R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIa') sau đây:



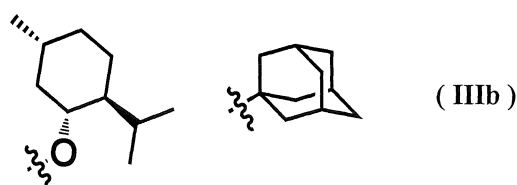


và

$R^3$  là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_{1-6}$  alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó  $R^2$  là cấu trúc bất kỳ của nhóm công thức (IIIb) sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 10, trong đó  $R^3$  là nhóm metyl, hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({[(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({[(1R)-1-({[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({1-([[(1S,2R,5S)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-([[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetyl bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-propoxy-2-({1-([[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetyl bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({1-([[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetyl bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etoxy]-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-3-yl)metoxy]-6-flo-2-({(1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-metylphenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-(3-metylbutoxy)-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(xyclopentyloxy)-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1R)-1-[[[(1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]metoxy}cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-{{[(benzoyloxy)metoxy]cacbonyl}-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(xyclohexancacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, và

axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-flophenyl)metoxy]-2-({[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diflophenyl)metoxy]-6-flo-2-(((trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]metoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1R)-1-(((1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl]oxy}cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-propoxybixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)-3-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(3-flophenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-clopyridin-3-yl)metoxy]-6-flo-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-flo-3-[(4-metylphenyl)metoxy]-2-((1S)-1-[(trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-cacbonyl)oxy]etoxy}cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-methylbutoxy)-2-((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ylcarbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(cyclopentyloxy)-6-fluoro-2-((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ylcarbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

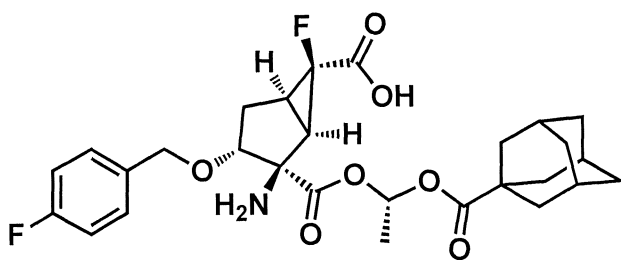
và

axit (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ylcarbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic,

hoặc muối được dùng của nó.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc 9 đến 11, trong đó hợp chất này là hợp chất sau đây:

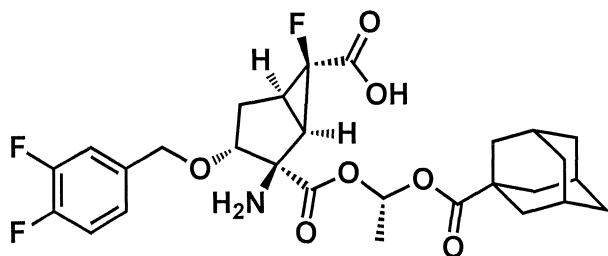
axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorophenyl)methoxy]-2-((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ylcarbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic



hoặc muối được dùng của nó.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc 9 đến 11, trong đó hợp chất này là hợp chất sau đây:

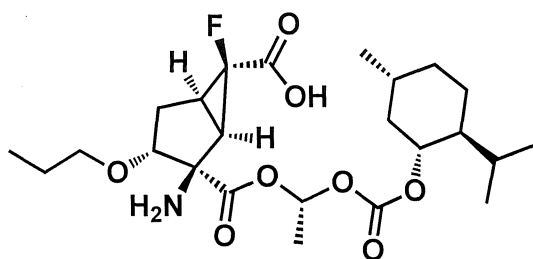
axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorophenyl)methoxy]-6-fluoro-2-((1S)-1-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ylcarbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic



hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc 9 đến 11, trong đó hợp chất này là hợp chất sau đây:

axit (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-((1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)xylohexyl]oxy]carbonyloxy]ethoxy]carbonyl)-3-propoxybicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic



hoặc muối được dụng của nó.

17. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 hoặc muối được dụng của nó và chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

18. Chế phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn cảm xúc (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực), rối loạn lo âu, các rối loạn nhận thức, các rối loạn phát triển, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn giấc ngủ, chứng múa giật Huntington, các rối loạn ăn uống, chứng lệ thuộc thuốc, chứng động kinh, nhồi máu não, chứng thiếu máu não cục bộ, phù não, chấn thương đầu, các bệnh liên quan đến viêm và miễn dịch, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 hoặc muối được dụng của nó.