



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

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

(11)



1-0036209

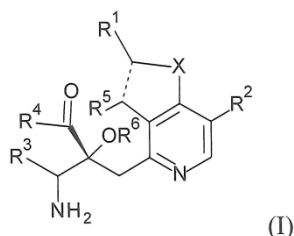
(51)⁸ C07D 491/048; A61K 31/4365; C07D
495/04; A61K 31/4355; A61P 13/02

(13) B

- (21) 1-2017-03465 (22) 27/11/2015
(86) PCT/JP2015/083345 27/11/2015 (87) WO2016/143200 15/09/2016
(30) 2015-046121 09/03/2015 JP
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/12/2017 357A
(73) KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
6351, Oaza-Sakaki, Sakaki-machi, Hanishina-gun, Nagano 389-0697, Japan
(72) KAWAGUCHI, Kenichi (JP); ISHIHATA, Akihiro (JP); KANAI, Akira (JP);
INAGAKI, Yusuke (JP); HIRAMOTO, Masashi (JP); ENJO, Kentaro (JP);
TAKAMATSU, Hajime (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN HAI VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất thích hợp dùng cho dược phẩm và dược phẩm chứa hợp chất này, cụ thể là dược phẩm để điều trị chứng tiểu đêm, được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối của nó:



(I)

trong đó, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ là như được định nghĩa trong bản mô tả.

Các tác giả sáng chế cho rằng, việc ức chế hoạt tính ban đêm của leuxin aminopeptidaza nhau thai (P-LAP), tức là, aminopeptidaza phân giải AVP, sẽ duy trì và/hoặc làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh để tăng cường tác dụng chống bài tiết, quá trình này sẽ góp phần làm giảm số lần đi tiểu ban đêm, và đã tiến hành nghiên cứu một cách rộng rãi các hợp chất mà chúng ức chế P-LAP. Kết quả, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất axit (2R)-3-amino-2-(pyridylmethyl)-2-hydroxy-propanoic có hoạt tính ức chế P-LAP hữu hiệu. Các tác giả sáng chế đã đánh giá tác dụng chống bài tiết ở chuột được dùng no nước và đã phát hiện ra rằng, các hợp chất này làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh bằng cách ức chế P-LAP và do đó, làm giảm sự sản xuất nước tiểu. Do đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất được kỳ vọng để sử dụng làm dược phẩm nhằm điều trị chứng tiểu đêm dựa vào sự ức chế P-LAP.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridin hai vòng hoặc muối của nó, hữu dụng làm dược phẩm, nhất là dược phẩm để điều trị chứng tiểu đêm, và đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất nêu trên làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng tiểu đêm là triệu chứng ở đường tiểu dưới được định nghĩa là "đối tượng phàn nàn vì cứ phải thức dậy ban đêm một hoặc nhiều lần để đi tiểu" (Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-178). Chứng tiểu đêm tăng lên theo tuổi tác (J Urol 2010; 184: 440-446), và phần lớn bệnh nhân bị mắc chứng tiểu đêm đều là người cao tuổi. Chứng tiểu đêm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống (QOL) bởi vì nó làm gián đoạn giấc ngủ (Eur Urol 2010; 57: 488-498) và làm tăng nguy cơ gãy xương. Các nguyên nhân của chứng tiểu đêm là tiểu nhiều toàn bộ, tiểu nhiều ban đêm, dung tích bàng quang giảm, và rối loạn giấc ngủ, tuy nhiên ở nhiều bệnh nhân, chứng tiểu đêm được xem là do nhiều yếu tố (Eur Urol 2012; 62: 877-890). Tiểu nhiều ban đêm được định nghĩa là thể tích nước tiểu ban đêm vượt trên 33% của thể tích nước tiểu 24 giờ và gặp ở khoảng 80% số bệnh nhân bị chứng tiểu đêm (J Urol 2011; 186: 1358-1363).

Arginin-vasopressin (sau đây gọi tắt là AVP) là một hocmon chống bài tiết, hocmon này được sinh tổng hợp và tiết ra ở trực dưới đồi - tuyến yên, và là một peptit bao gồm 9 axit amin. Các thụ thể AVP được phân thành 3 nhóm phụ: V1a, V1b, và V2. Các tác dụng dược lý chính đã biết của AVP ở ngoại vi là làm co mạch thông qua thụ thể V1a, và chống bài tiết thông qua thụ thể V2. AVP tác động lên các tiểu quản thận để tăng cường sự tái hấp thu nước ở thận, làm giảm thể tích nước tiểu. Vì lý do này, sự tiết AVP ban đêm giảm theo tuổi tác được cho là nguyên nhân của thể tích nước tiểu ban đêm tăng (J Int Med 1991; 229: 131-134, BJU Int 2004; 94: 571-575).

Sự kích thích thụ thể V2 được kỳ vọng có thể cải thiện chứng tiểu đêm. Desmopressin (sau đây gọi tắt là dDAVP) là thuốc chủ vận thụ thể V2 chọn lọc sử dụng để điều trị cho bệnh nhân bị chứng tiểu đêm, và được thông báo là làm giảm thể tích nước tiểu ban đêm và số lần đi tiểu ban đêm, dẫn đến làm tăng khoảng thời gian

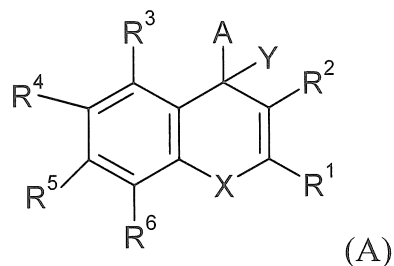
của giấc ngủ yên tĩnh ban đầu (J Urol 2013; 190: 958-964, và J Urol 2013; 190: 965-972). Không may, thuốc chủ vận thụ thể V2 theo lý thuyết gây ra sự tích giữ dịch và làm tăng nguy cơ giảm natri huyết. Đã có thông báo rằng, thuốc chủ vận thụ thể V2 cần được sử dụng thận trọng và giám sát mức nồng độ natri huyết thanh đối với người cao tuổi mà họ chiếm phần lớn trong số bệnh nhân bị chứng tiểu đêm (Neurourol Urodyn 2004; 23: 302-305).

Leuxin aminopeptidaza nhau thai (sau đây gọi tắt là P-LAP) là một enzym phân hủy L-leuxin- β -naphthylamit, oxytoxin, và AVP (Arch Biochem Biophys 1992; 292: 388–392), và được tách dòng thành aminopeptidaza bởi tác giả Rogi và cộng sự vào năm 1996 (J Biol Chem 1996; 271: 56-61). Aminopeptidaza điều hòa bởi insulin (sau đây gọi tắt là IRAP) được tách dòng bởi tác giả Keller và cộng sự từ các đệm mỡ mào tinh hoàn chuột có mức tương đồng 87% với P-LAP của người. IRAP sau đó được đề xuất làm aminopeptidaza, men này phân giải AVP và được thông báo là chất tương đồng ở chuột của P-LAP của người (J Biol Chem 1995; 270: 23612-23618, Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E1092-E1102). Thụ thể angiotensin IV (AT₄) phân lập từ thượng thận bò cũng được đề xuất làm IRAP nhờ kết quả của các nghiên cứu về sinh hóa và dược lý (J Biol Chem 2001; 276: 48623-48626).

Các thử nghiệm sử dụng chuột đã loại bỏ P-LAP cho thấy rằng, việc sử dụng AVP ở chuột kiểu hoang dại và chuột đã loại bỏ P-LAP dẫn đến làm giảm nhiều về thể tích nước tiểu 24 giờ ở chuột đã loại bỏ P-LAP, mặc dù không quan sát thấy sự chênh lệch đáng kể về thể tích nước tiểu 24 giờ giữa chuột kiểu hoang dại và chuột đã loại bỏ P-LAP. Điều đó gợi ý tới sự liên quan có thể của của P-LAP trong việc điều hòa thể tích nước tiểu thông qua việc phân hủy AVP (Tài liệu phi sáng chế 1).

Hợp chất có công thức (A) dưới đây được thông báo là chất ức chế IRAP hữu dụng làm tác nhân điều trị bệnh sa sút trí tuệ và bệnh tiểu đường, và tương tự (các Tài liệu sáng chế 1 và 2).

[Công thức hóa học 1]



trong đó, X là O, NR' hoặc S, và các ký hiệu khác như được xác định trong các Tài liệu sáng chế 1 và 2.

Các chất tương tự tripeptit của AT₄ có cấu trúc vòng 13 đến 14 cạnh thể hiện hoạt tính ức chế IRAP mạnh (Tài liệu phi sáng chế 2).

Tuy nhiên, chưa có thuốc chống bài tiết hoặc thuốc điều trị nào đối với chứng tiểu đêm dựa trên cơ chế được trung gian bởi P-LAP (hoặc IRAP) đã được thông báo.

Trong tình huống như vậy, có nhu cầu cần phải tìm ra thuốc chống bài tiết an toàn mà thuốc này thích hợp để điều trị chứng tiểu đêm.

[Danh mục tài liệu trích dẫn]

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố quốc tế số WO 2006/026832

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố quốc tế số WO 2009/065169

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] Life Sciences 84 (2009) 668–672

[Tài liệu phi sáng chế 2] J Med Chem 2011; 54; 3779-3792

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

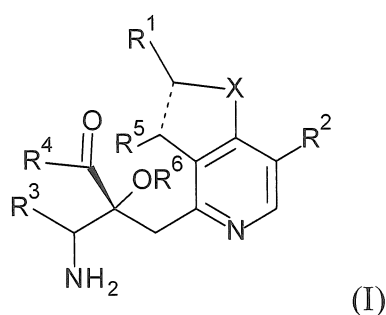
Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu dụng làm hoạt chất của dược phẩm, nhất là dược phẩm để điều trị chứng tiểu đêm.

Các tác giả sáng chế cho rằng, ức chế hoạt tính ban đêm của P-LAP, tức là, aminopeptidaza phân giải AVP, sẽ duy trì và/hoặc làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh để tăng cường tác dụng chống bài tiết, quá trình này góp phần vào việc làm giảm số lần đi tiểu ban đêm, và đã nghiên cứu tích cực các hợp chất ức chế P-LAP (bao gồm IRAP chuột, chất tương tự của P-LAP người).

Kết quả, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (I) dưới đây có hoạt tính ức chế P-LAP mạnh. Các tác giả sáng chế đã tiến hành đánh giá tác dụng chống bài tiết trên chuột được dùng no nước và phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (I) làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh bằng cách ức chế P-LAP và do đó, làm giảm sự sản xuất nước tiểu. Dựa trên các phát hiện này, các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế này.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và tá dược:

[Công thức hóa học 2]



trong đó, X là O hoặc S;

đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R¹ là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thế được chọn từ nhóm G¹, xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G², hoặc -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G²);

R² và R⁵ là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp hoặc xycloalkyl;

R³ là -alkylen thấp-X³-alkyl thấp, -alkylen thấp-X³-alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G²), -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G²), hoặc -alkylen thấp-X³-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G²);

X³ là O hoặc S(O)_n, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁴ là OH, NH₂, hoặc -O-alkyl thấp và R⁶ là H; hoặc R⁴ và R⁶ được liên kết với nhau, cùng với -C(=O)-C-O- mà chúng gắn vào, tạo ra 2,2-di(alkyl thấp)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diyl;

nhóm G^1 gồm có halogen, OH, -O-alkyl thấp, -S-alkyl thấp, và -O-(halogenoalkyl thấp); và

nhóm G^2 gồm có alkyl thấp, halogen, halogenoalkyl thấp, OH, -O-alkyl thấp, -S-alkyl thấp, và -O-halogenoalkyl thấp.

Như được sử dụng ở đây, nếu một ký hiệu sử dụng trong một công thức hóa học cũng được sử dụng trong công thức hóa học khác, các ký hiệu giống nhau có cùng định nghĩa, trừ khi được quy định theo cách khác.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Được phẩm chứa tác nhân để điều trị chứng tiểu đêm. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm để điều trị chứng tiểu đêm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và tá dược.

Phần mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó trong sản xuất được phẩm để điều trị chứng tiểu đêm, sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để điều trị chứng tiểu đêm, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để điều trị chứng tiểu đêm, và phương pháp điều trị chứng tiểu đêm bao gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" là người người hoặc động vật không phải người cần được điều trị trị liệu, và theo một phương án, đối tượng là người cần được điều trị trị liệu.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế chống lại P-LAP, tức là, enzym làm thoái biến AVP, và duy trì và/hoặc làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh để làm giảm sự sản xuất nước tiểu. Hợp chất như vậy kỳ vọng được sử dụng làm tác nhân để điều trị chứng tiểu đêm, và cũng kỳ vọng được sử dụng làm tác nhân để điều trị sự rối loạn tiểu tiện khác bất kỳ hoặc chứng đa niệu liên quan đến mức nồng độ AVP giảm, như chứng đái rắt, chứng són tiểu, và chứng tiểu dầm ban đêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Trong bản mô tả này, "alkyl thấp" là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến mười nguyên tử cacbon (dưới đây, được viết tắt là C_{1-10}); cụ thể là, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, 3-ethylpentyl, 4-ethylhexyl, 4-ethylheptyl, n-hexyl, isohexyl, isoheptyl, isooctyl, hexan-2-yl, 4-methylpentan-2-yl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylpentyl hoặc 3,3-dimethylbutyl. Theo một phương án, "alkyl thấp" là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, theo một phương án, là C_{1-4} alkyl; theo một phương án, "alkyl thấp" là metyl, etyl, n-propyl hoặc isopropyl; theo một phương án, là metyl hoặc etyl.

"Alkyl thấp" trong định nghĩa của R^1 là, theo một phương án, metyl, etyl, propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl, 4-methylhexyl, n-heptyl hoặc isoheptyl; theo một phương án, etyl, n-butyl, n-pentyl hoặc isopentyl.

"Alkyl thấp" trong "-alkylen thấp- X^3 -alkyl thấp" trong định nghĩa của R^3 là, theo một phương án, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, isohexyl, isoheptyl, isooctyl, 3-ethylpentyl, 4-ethylhexyl, 4-ethylheptyl, n-hexyl, hexan-2-yl, 4-methylpentan-2-yl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylpentyl hoặc 3,3-dimethylbutyl; theo một phương án, C_{1-4} alkyl. Theo một phương án, là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl hoặc isobutyl. Theo một phương án, là metyl hoặc etyl.

"Alkylen thấp" là C_{1-10} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; cụ thể là, metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, heptametylen, octametylen, metylmetylen, propylen, 2-metyltrimetylen, etyletylen, 1,2-dimetyletylen hoặc 1,1,2,2-tetrametyl etylen. Theo một phương án, là C_{1-6} alkylen; theo một phương án, là C_{1-4} alkylen; theo một phương án, là metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen hoặc 2-metyltrimetylen; theo một phương án, là metylen, etylen hoặc trimetylen. "Alkylen thấp" là, theo một phương án, metylen hoặc etylen; theo một phương án, metylen.

"Halogen" là F, Cl, Br hoặc I; và theo một phương án, Cl.

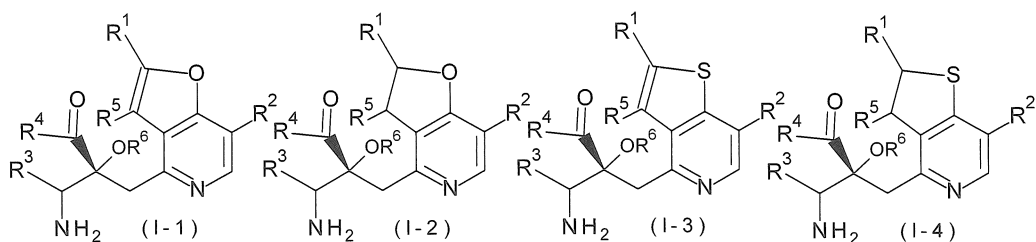
"Halogenoalkyl thấp" là C_{1-10} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế bởi một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, halogenoalkyl thấp là C_{1-6} alkyl được

thể bởi 1 đến 5 halogen; theo một phương án là triflometyl, trifloetyl, triflopropyl, 2-fluoro-2-metylpropyl, diflometyl, flometyl hoặc clometyl; và theo một phương án là triflometyl.

"Xycloalkyl" là nhóm vòng C_{3-12} hydrocacbon no tùy ý được liên kết ngang và tùy ý tạo ra vòng spiro. " C_{3-12} xycloalkyl", cụ thể là, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2,2,1]heptyl, bixyclo[3,1,0]hexyl, bixyclo[3,1,1]heptyl, adamantyl, spiro[2,5]octyl, spiro[3,5]nonyl hoặc spiro[4,5]dexyl. Theo một phương án, là " C_{3-10} xycloalkyl"; theo một phương án, là " C_{3-8} xycloalkyl"; theo một phương án, là " C_{3-6} xycloalkyl." "Xycloalkyl" là, theo một phương án, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl; theo một phương án, xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl; theo một phương án, xyclopropyl. Theo một phương án, là xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

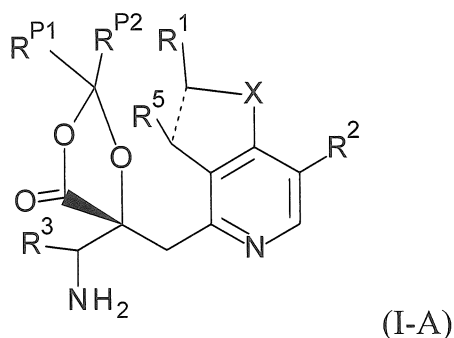
Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) bao gồm các hợp chất có một trong số 4 loại nhân được thể hiện bằng các công thức sau. Công thức (I-1) là hợp chất có nhân furo[3,2-c]pyridin, trong đó X là O, đường chấm chấm là liên kết đôi; Công thức (I-2) là hợp chất có nhân dihydrofuro[3,2-c]pyridin, trong đó X là O, đường chấm chấm là liên kết đơn; Công thức (I-3) là hợp chất có nhân thieno[3,2-c]pyridin, trong đó X là S, đường chấm chấm là liên kết đôi; và Công thức (I-4) là hợp chất có nhân dihydrothieno[3,2-c]pyridin, trong đó X là S, đường chấm chấm là liên kết đơn. Theo một phương án, hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối của nó là hợp chất có Công thức (I-1), Công thức (I-2) hoặc Công thức (I-3), hoặc muối của nó; theo một phương án, là hợp chất có Công thức (I-1) hoặc muối của nó.

[Công thức hóa học 3]



Thuật ngữ "R⁴ và R⁶ được liên kết với nhau, cùng với -C(=O)-C-O- mà chúng gắn vào, tạo ra 2,2-di(alkyl thấp)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diyl" có nghĩa là hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất có công thức (I-A).

[Công thức hóa học 4]

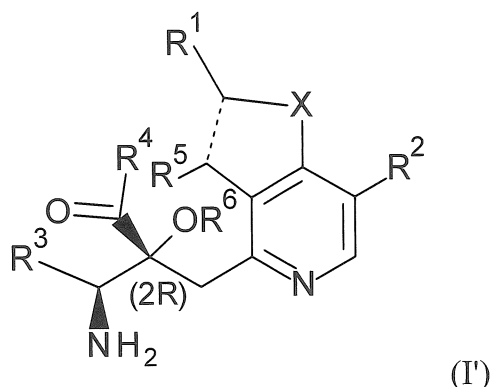


trong đó, R^{P1} và R^{P2} là giống hoặc khác nhau, và là alkyl thấp, theo một phương án, cả R^{P1} và R^{P2} cùng là methyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "tùy ý có phần tử thể" có nghĩa là nhóm xác định cụ thể không được thể hoặc có các phần tử thể; cụ thể là, thuật ngữ "tùy ý có 1 đến 5 phần tử thể" có nghĩa là, nhóm xác định cụ thể không được thể hoặc có 1 đến 5 phần tử thể. Nếu nhóm xác định cụ thể có nhiều phần tử thể, thì các phần tử thể có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Hợp chất có công thức (I) có ít nhất hai nguyên tử cacbon không đối xứng. Một nguyên tử cacbon không đối xứng gắn vào -C(O)R⁴ (vị trí 2) có cấu hình (R), và nguyên tử cacbon liên kề gắn vào -NH₂ (vị trí 3) có thể có cấu hình (R) hoặc cấu hình (S), và hợp chất có công thức (I) bao gồm chất đồng phân (R) hoặc (S) ở vị trí 3, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó:

[Công thức hóa học 5]



trong đó, (2R) chỉ ra rằng, nguyên tử cacbon tại vị trí 2 có cấu hình (R).

Hợp chất có công thức (I) có thể có các chất hồ biến và chất đồng phân hình học, tùy thuộc vào kiểu nhóm phần tử thế. Hợp chất có công thức (I) cũng bao gồm các chất hồ biến và chất đồng phân hình học riêng biệt, và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có các chất đồng phân lập thể dựa vào nguyên tử cacbon không đối xứng khác với các nguyên tử mô tả ở trên hoặc gốc sulfoxit, tùy thuộc vào kiểu nhóm phần tử thế. Hợp chất có công thức (I) cũng bao gồm các chất đồng phân lập thể riêng biệt và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến tiền chất dược dụng của hợp chất có công thức (I). Tiền chất dược dụng là hợp chất có một nhóm mà có thể được chuyển đổi thành nhóm amino, nhóm hydroxyl hoặc nhóm cacboxyl là kết quả của quá trình dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý. Ví dụ về nhóm tạo ra tiền chất dược mô tả trong tài liệu Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), "Iyakuhin no Kaihatsu (Pharmaceutical Research and Development)" (Hirokawa-Shoten Ltd.), 1990, Vol. 7, "Bunshi Sekkei (Drug Molecular Design)", pp. 163-198, hoặc tài liệu "Prodrugs and targeted delivery" (Wiley-VCH 2011) Methods and principles in medicinal chemistry, volume 47.

Muối của hợp chất có công thức (I) là muối dược dụng của hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra muối cộng axit hoặc muối với kiềm, tùy thuộc vào kiểu nhóm phần tử thế. Ví dụ cụ thể về muối bao gồm muối cộng axit với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric; muối cộng axit với các axit hữu cơ như axit formic, axit

axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic và axit glutamic; muối với các cation kim loại như natri, kali, magie, canxi, và nhôm; muối với các kiềm hữu cơ như metylamin, etylamin, và etanolamin; muối với các axit amin khác nhau và các dẫn xuất của axit amin như acetyleuxin, lysin, và ornithin; và các muối amoni.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng hydrat, solvat, và dạng đa hình kết tinh của hợp chất có công thức (I) và muối của nó. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất khác nhau đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ.

Một số phương án về hợp chất có công thức (I) được thể hiện dưới đây.

(1-1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là O hoặc S, và đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

(1-2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; hoặc X là S, và đường chấm chấm là liên kết đôi.

(1-3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

(1-4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đôi.

(1-5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đơn.

(1-6) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó X là S, và đường chấm chấm là liên kết đôi.

(2-1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thế được chọn từ nhóm G^1 , xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G^2 , hoặc -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G^2).

(2-2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, và -O-alkyl thấp;

xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp; hoặc -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp).

(2-3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và OH; xycloalkyl; hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl.

(2-4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp, xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl.

(2-5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl.

(2-6) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là n-butyl, isopentyl, xyclopentyl hoặc 2-xyclopropyletyl.

(2-7) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là n-butyl hoặc 2-xyclopropyletyl.

(2-8) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là n-butyl.

(2-9) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là 2-xyclopropyletyl.

(3-1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp- X^3 -alkyl thấp, -alkylen thấp- X^3 -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G^2), -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G^2), hoặc -alkylen thấp- X^3 -(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thế được chọn từ nhóm G^2); X^3 là O hoặc $S(O)_n$, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

(3-2) Hợp chất hoặc muối của nó theo phương án (3-1), trong đó R^3 là -alkylen thấp- X^3 -alkyl thấp, -alkylen thấp- X^3 -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp), -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp), hoặc -alkylen thấp- X^3 -(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp).

(3-3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp- $S(O)_n$ -alkyl thấp, -alkylen thấp-O-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-S-alkylen thấp-xyclo-alkyl, -alkylen thấp-xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-S-xycloalkyl.

(3-4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp-S-alkyl thấp, -alkylen thấp-O-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-S-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-S-xycloalkyl.

(3-5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp-S-alkyl thấp, hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl.

(3-6) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp-S-alkyl thấp.

(3-7) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là -alkylen thấp-xycloalkyl.

(3-8) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là methylthiometyl, ethylthio-metyl, n-propylthiometyl, isopropylthiometyl, isobutylthiometyl, xyclopropylmetylthiometyl, xyclopropylmetyloxymetyl, 2-xyclopropyletyl, 3-xyclopropylpropyl, 2-xyclobutyletyl hoặc xyclobutylthiometyl.

(3-9) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là methylthiometyl, ethylthiometyl hoặc 2-xyclopropyletyl.

(4-1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 và R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp hoặc xycloalkyl.

(4-2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 và R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp.

(4-3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là H hoặc alkyl thấp, và R^5 là H.

(4-4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó cả R^2 và R^5 cùng là H.

(4-5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là alkyl thấp, và R^5 là H.

(4-6) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là metyl, và R^5 là H.

(5-1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là OH, NH_2 hoặc -O-alkyl thấp và R^6 là H; hoặc R^4 và R^6 được liên kết với nhau, cùng với -C(=O)-C-O- mà chúng gắn vào, tạo ra 2,2-di(alkyl thấp)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diyl.

(5-2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là OH, NH_2 hoặc -O-alkyl thấp và R^6 là H.

(5-3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là OH hoặc -O-alkyl thấp và R^6 là H.

(5-4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là OH và R^6 là H.

(6) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1-1) đến (1-6), phương án bất kỳ trong số các phương án từ (2-1) đến (2-9), phương án bất kỳ trong số các phương án từ (3-1) đến (3-9), phương án bất kỳ trong số các phương án từ (4-1) đến (4-6), và phương án bất kỳ trong số các phương án từ (5-1) đến (5-4). Đặc biệt, các sự kết hợp sau cũng được bao hàm, nhưng hợp chất hoặc muối của nó không bị giới hạn bởi sự kết hợp này.

(6-1) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-1), (2-1), (3-1), (4-1), và (5-2).

(6-2) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-1), (3-1), (4-1), và (5-2).

(6-3) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-4), (2-1), (3-1), (4-1), và (5-2).

(6-4) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-5), (2-1), (3-1), (4-1), và (5-2).

(6-5) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-6), (2-1), (3-1), (4-1), và (5-2).

(6-6) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-2), (3-2), (4-2), và (5-2).

(6-7) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-3), (3-3), (4-2), và (5-2).

(6-8) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-4), (3-4), (4-3), và (5-4).

(6-9) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-4), (2-5), (3-5), (4-3), và (5-4).

(6-10) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-4), (2-6), (3-6), (4-5), và (5-4).

(6-11) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-4), (2-7), (3-6), (4-4), và (5-4).

(6-12) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-4), (2-7), (3-7), (4-4), và (5-4).

(6-13) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-8), (3-8), (4-3), và (5-4).

(6-14) Hợp chất hoặc muối của nó, theo sự kết hợp của các phương án (1-2), (2-9), (3-9), (4-3), và (5-4).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I') theo phương án bất kỳ trong số các phương án (6) hoặc từ (6-1) đến (6-14).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau, hoặc muối của nó.

Axit (2R,3R)-3-Amino-2-{[2-(2-xylopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]-methyl}-4-(ethylsulfanyl)-2-hydroxybutanoic, axit (2R,3S)-3-amino-5-xylopropyl-2-{[2-(2-xylopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2-hydroxypentanoic, axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xylopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2-hydroxy-4-(methylsulfanyl)butanoic, và axit (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butyl-7-methylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-2-hydroxy-4-(methylsulfanyl)butanoic.

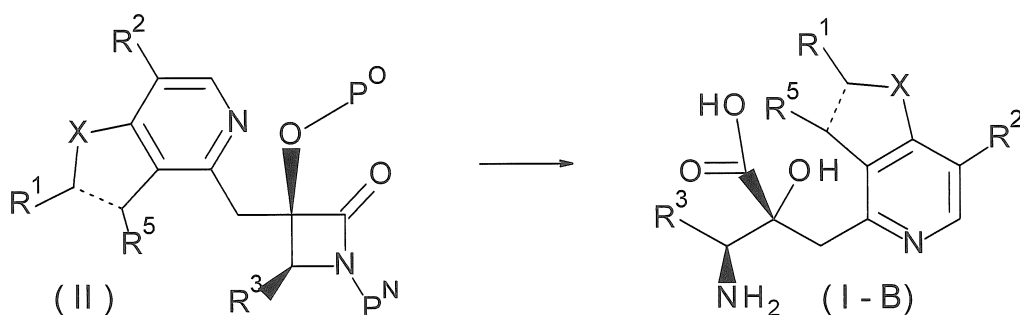
(Các phương pháp điều chế)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có thể được điều chế sử dụng các đặc tính dựa trên cấu trúc cơ bản hoặc kiểu phân tử thể và bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau. Trong quá trình điều chế, việc thay thế nhóm chức bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có thể được chuyển đổi dễ dàng thành nhóm chức) ở giai đoạn từ nguyên liệu khởi đầu tới hợp chất trung gian có thể là hữu hiệu tùy thuộc vào kiểu của nhóm chức trong công nghệ sản xuất trong một số trường hợp. Nhóm bảo vệ như vậy có thể bao gồm, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, và một trong các nhóm này có thể được lựa chọn và sử dụng khi cần thiết tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng. Theo phương pháp thuộc loại này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ, bằng cách thực hiện phản ứng và bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết.

Dưới đây, các phương pháp điều chế đại diện đối với hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi một qui trình sản xuất cũng có thể được thực hiện bằng việc tham khảo các tài liệu tham khảo kèm theo trong phần mô tả này. Ngoài ra, các phương pháp bào chế theo sáng chế này không bị hạn chế ở các ví dụ thể hiện dưới đây.

(Quy trình sản xuất 1)

[Công thức hóa học 6]



Trong công thức, P^O là nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl, và P^N là nhóm bảo vệ của nhóm amino.

Hợp chất (I-B), trong đó R^4 là OH trong Công thức (I) có thể được điều chế bằng cách mở vòng và khử nhóm bảo vệ hợp chất (II).

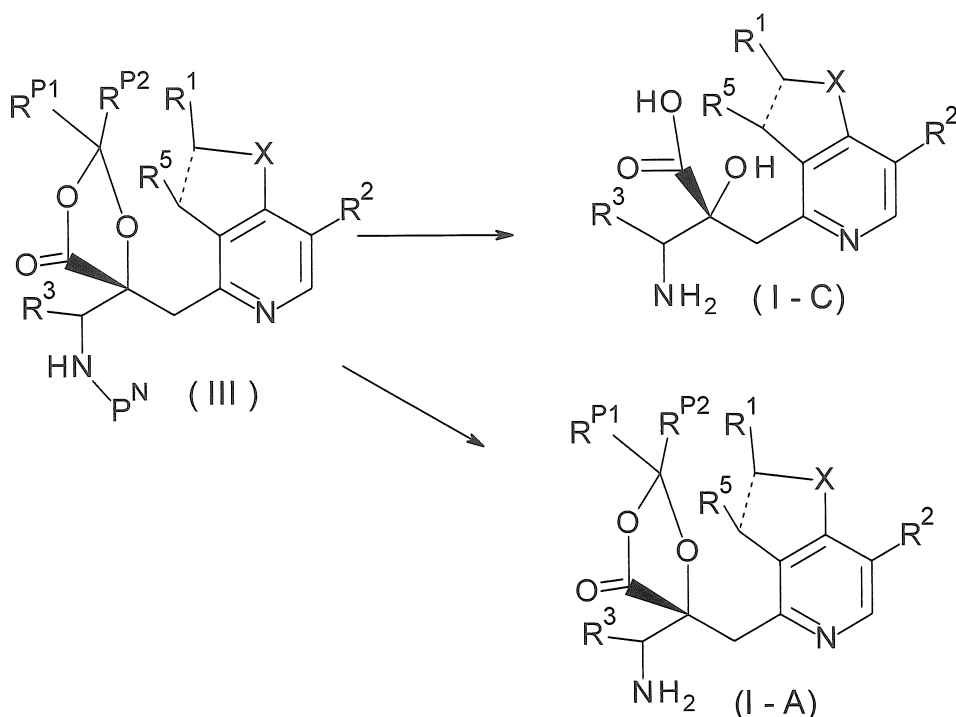
Trong phản ứng này, hợp chất (II) và chất phản ứng thủy phân với lượng tương đương nhau, hoặc với lượng dư của chúng, được sử dụng, và hỗn hợp thông thường được khuấy trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng trong điều kiện nhiệt độ từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ cấp nhiệt bằng hồi lưu. Ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các rượu như metanol, etanol và n-propanol; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; 1,4-dioxan; N,N-dimetylformamit; tetrahydrofuran và dung môi tương tự. Trong một số trường hợp, dung môi hỗn hợp của dung môi như vậy và nước được ưu tiên sử dụng trong phản ứng. Ví dụ về chất phản ứng thủy phân sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các kiềm như dung dịch nước natri hydroxit và dung dịch nước kali hydroxit; và các axit như axit clohydric và axit trifloaxetic. Trong một số trường hợp, tốt hơn là xử lý

hợp chất (II) bằng kiềm và sau đó, bằng axit, hoặc xử lý hợp chất này bằng axit và sau đó, bằng kiềm.

Ví dụ về P^O , nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl, bao gồm metoxymetyl, benzyloxymetyl và nhóm tương tự. Ví dụ về P^N , nhóm bảo vệ của nhóm amino, bao gồm metoxymetyl, benzyloxymetyl và nhóm tương tự.

(Quy trình sản xuất 2)

[Công thức hóa học 7]



Hợp chất (I-C) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất (III).

Trong phản ứng này, hợp chất (III) và chất phản ứng loại bỏ bảo vệ với lượng tương đương nhau, hoặc với lượng dư của chúng, được sử dụng, và hỗn hợp thông thường được khuấy trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng hoặc với sự có mặt của dung môi, trong điều kiện nhiệt độ từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ cấp nhiệt bằng hồi lưu. Ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các rượu như metanol, etanol và n-propanol; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; 1,4-dioxan; N,N-dimetylformamit; tetrahydrofuran và dung môi tương tự. Trong một

số trường hợp, dung môi hỗn hợp của dung môi như vậy và nước được ưu tiên sử dụng trong phản ứng. Ví dụ về chất phản ứng loại bỏ bảo vệ không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các kiềm như dung dịch nước natri hydroxit và dung dịch nước kali hydroxit; và các axit như axit clohydric và axit trifloaxetic. Trong một số trường hợp, tốt hơn là xử lý hợp chất (III) bằng kiềm và sau đó, bằng axit, hoặc xử lý hợp chất này bằng axit và sau đó, bằng kiềm.

Ví dụ về P^N, nhóm bảo vệ của nhóm amino, bao gồm tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl và nhóm tương tự.

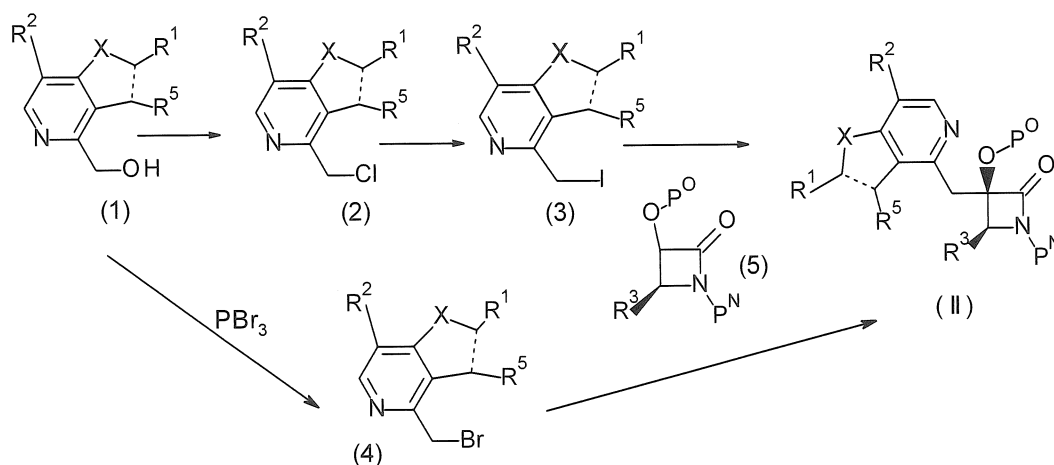
Hợp chất (I-A) cũng có thể được điều chế từ hợp chất (III) trong các điều kiện phản ứng lựa chọn. Ví dụ, hợp chất (I-A) có thể được điều chế bằng cách sử dụng tert-butoxycarbonyl làm nhóm bảo vệ P^N và xử lý bằng axit clohydric, axit trifloaxetic và axit tương tự, trong dung môi như 1,4-dioxan hoặc toluen.

(Quy trình sản xuất khác)

Hợp chất có công thức (I) điều chế bằng các quy trình sản xuất tương ứng có thể được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu và được cho tiến hành phản ứng biến đổi hóa học thường được sử dụng bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực, như este hóa và amit hóa, để tạo ra các hợp chất có công thức (I) khác.

(Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1)

[Công thức hóa học 8]



Hợp chất (2) có thể được điều chế bằng cách halogen hóa nhóm hydroxy của hợp chất (1) bằng cách sử dụng thionyl clorua và các chất tương tự, và hợp chất (3) có thể được điều chế bằng cách iot hóa của hợp chất (2) bằng phản ứng Finkelstein.

[Tài liệu tham khảo]

Chirality, 2011, 23(1), 24-33

Hợp chất (II) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (3) phản ứng với hợp chất (5).

Trong phản ứng này, các hợp chất (3) và (5) với lượng tương đương nhau, hoặc với lượng dư của chúng, được sử dụng, hỗn hợp thông thường được khuấy trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày trong dung môi mà dung môi này trợ với phản ứng với sự có mặt của kiềm trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn trong điều kiện làm lạnh. Ví dụ về dung môi sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; các ete như dietylete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan và dimetoxyetan; hexan và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về kiềm bao gồm các kiềm hữu cơ như lithi diisopropylamit trietylamin, diisopropyletylamin, lithi hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]-undec-7-en, n-butyllithi và kali tert-butoxit; và các kiềm vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat và natri hydrua.

[Tài liệu tham khảo]

Journal of Organic Chemistry, 1990, 55(20), 5525-5528

Tetrahedron Letters, 2000, 41 (33), 6523-6526

Theo cách khác, hợp chất (II) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (4), là hợp chất (1) được brom hóa bằng PBr_3 , phản ứng với hợp chất (5). Trong phản ứng này, các hợp chất (5) được xử lý bằng lithi diisopropylamit trong môi trường argon, tiếp theo, khuấy hỗn hợp này thường từ 1 giờ đến năm ngày, ở điều kiện làm mát đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là ở điều kiện làm mát, trong dung môi mà trợ với phản ứng như các hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như dietyl ete,

tetrahydrofuran, 1,4-dioxan và 1,2-dimetoxyetan; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và clorofom.

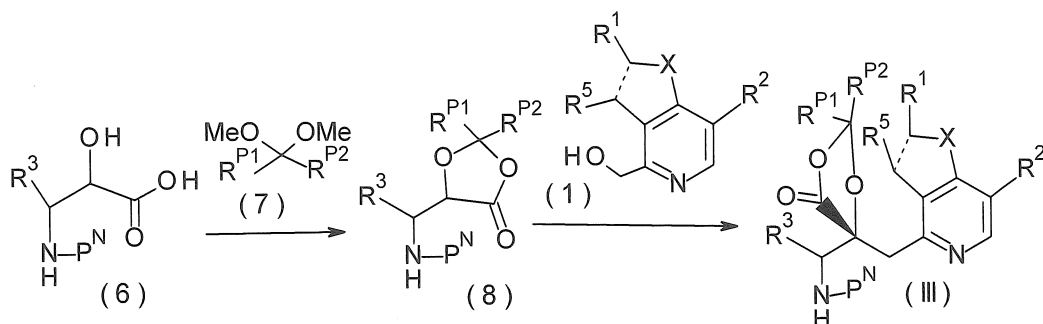
[Tài liệu tham khảo]

Molecules, 2004, 9(5), 365–372

Tetrahedron Asymmetry, 1991, 2(7), 705-720

(Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 2)

[Công thức hóa học 9]



Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (7) với sự có mặt của pyridini p-toluensulfonat hoặc axit p-toluensulfonic. Trong phản ứng này, hỗn hợp gồm các hợp chất (6) và (7) được khuấy trong thời gian từ một giờ đến năm ngày trong dung môi mà trợ với phản ứng với sự có mặt của pyridini p-toluensulfonat hoặc axit p-toluensulfonic ở điều kiện làm mát đến đun nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 120°C. Ví dụ về dung môi bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; các ete như dietylete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan và 1,2-dimetoxyetan; và hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform.

Ví dụ về P^N, nhóm bảo vệ của nhóm amino, bao gồm tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl và nhóm tương tự.

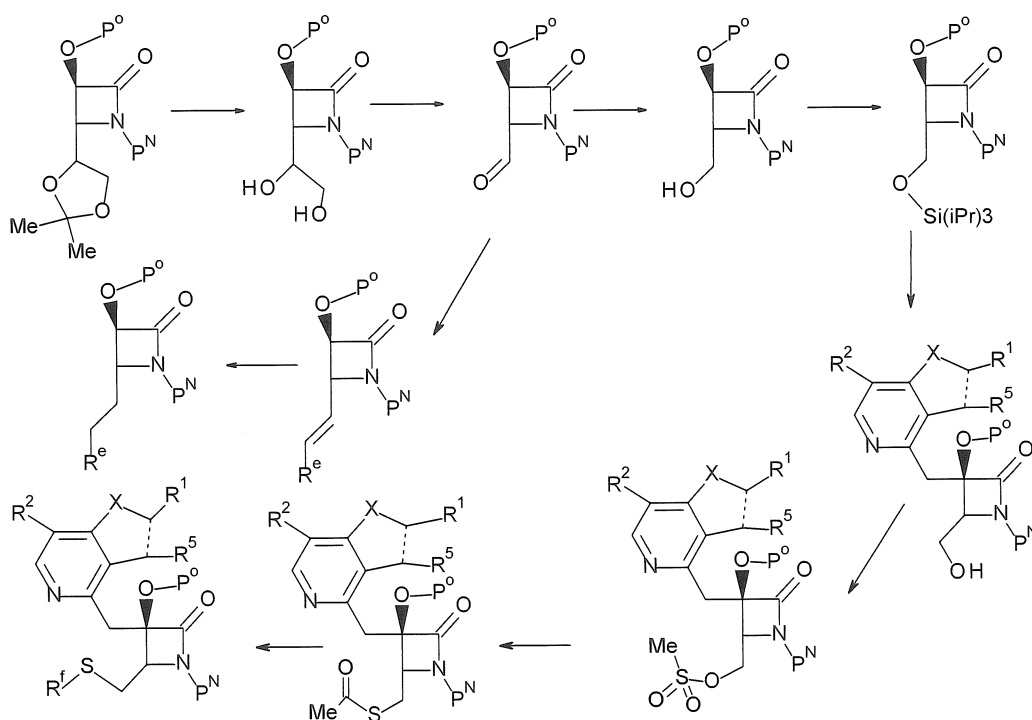
Hợp chất (III) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất (1). Phản ứng này có thể được tiến hành bằng các phương pháp giống như được mô tả trong quy trình tổng hợp của hợp chất (II) from hợp chất (1) bằng cách sử dụng hợp chất (5) được mô tả trong Quy trình tổng hợp các nguyên liệu khởi đầu 1.

Hợp chất (III) có cấu hình mong muốn có thể được tạo ra từ hợp chất khởi đầu (6) trong đó cacbon không đối xứng gắn vào -NHP^{N} có cấu hình riêng biệt. Trong một số trường hợp, tốt hơn là bổ sung trimethylclosilan tại thời điểm phản ứng của các hợp chất (8) và (1), tùy thuộc vào cấu hình của cacbon không đối xứng gắn vào -NHP^{N} . Khi một hỗn hợp trong đó cấu hình của cacbon không đối xứng gắn vào -NHP^{N} là R và S được dùng làm hợp chất ban đầu, tốt hơn là kết hợp kỹ thuật tách quang thông thường.

(Tổng hợp các nguyên liệu khởi đầu khác)

Hợp chất khởi đầu mong muốn có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp khác bất kỳ đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Ví dụ, có thể sử dụng các phương pháp được thể hiện trong sơ đồ phản ứng dưới đây.

[Công thức hóa học 10]



trong đó mỗi gốc R^{e} và R^{f} tạo thành một phần của R^3 .

Hợp chất có công thức (I) được tách và tinh chế ở dạng bazơ tự do hoặc muối, hydrat, solvat hoặc các dạng đa hình kết tinh của chúng. Muối của hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tạo ra bằng phản ứng tạo muối thông thường.

Việc tách và tinh chế được thực hiện bằng phương thức hóa học chung như chiết, kết tinh phân đoạn và các kiểu sắc ký phân đoạn khác nhau.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được tạo ra bằng cách lựa chọn hợp chất khởi đầu thích hợp hoặc có thể được tách dựa vào sự khác nhau về các đặc tính vật lý hóa học trong số các chất đồng phân. Ví dụ, các chất đồng phân quang học có thể được điều chế bằng kỹ thuật tách quang thông thường của các sản phẩm triệt quang (ví dụ, kết tinh phân đoạn chuyển đổi hợp chất thành các muối đồng phân không đối quang bằng các kiềm hoặc axit hoạt quang, hoặc phương pháp sắc ký sử dụng cột không đối xứng), hoặc cũng có thể được tạo ra từ các hợp chất khởi đầu hoạt quang.

Tác dụng dược lý của hợp chất có công thức (I) được khẳng định bằng các thử nghiệm mô tả dưới đây. Liều lượng của từng hợp chất thử nghiệm riêng biệt mô tả ở đây được chỉ định theo khối lượng tương ứng của các bazơ tự do.

(1) Ức chế hoạt tính IRAP

Các đệm mỡ mào tinh hoàn chuột được làm đồng nhất hóa và được cho tiến hành siêu ly tâm ở tốc độ 100000 x g trong thời gian 30 phút để thu được các tiểu thể chứa IRAP. Các tiểu thể (với hàm lượng protein tổng cộng 55 $\mu\text{g/l}$) được trộn kết hợp với dung môi (dimethyl sulfoxit; sau đây gọi tắt là DMSO (nồng độ cuối: 0,1%)) hoặc với mỗi một hợp chất thử nghiệm (tỷ lệ chung: 3; nồng độ tối đa: 10 μM). Sau đó, AVP được bổ sung vào dung dịch tới nồng độ cuối 25 μM , và dung dịch tạo ra được cho phép phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, dung dịch nước axit trifloacetic (sau đây gọi tắt là TFA) được bổ sung vào dung dịch (nồng độ cuối: 1%) để làm dừng phản ứng enzym. Sau đó, AVP dư được xác định bằng phương pháp phổ khối (MALDI-MS). Dựa vào kết quả, các giá trị IC_{50} (nM), tức là, nồng độ cần thiết để ức chế 50% sự suy giảm mức nồng độ AVP ở nhóm đối chứng dung môi, của các hợp chất thử nghiệm riêng biệt được tính toán bằng phương pháp hồi quy phi tuyến tính mô hình Sigmoid-Emax để đánh giá sự ức chế hoạt tính IRAP.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1, và chỉ ra rằng, các hợp chất ví dụ ức chế một cách hiệu quả sự thoái biến AVP bởi IRAP, tức là, chất đồng dạng ở chuột của P-LAP người.

(2) Ức chế hoạt tính P-LAP người (hP-LAP)

Các tế bào HEK293 được cho biểu hiện tạm thời hP-LAP (J Biol Chem 1996; 271: 56-61) được điều chế bằng lipofection, đồng nhất hóa, và sau đó, cho tiến hành siêu ly tâm với tốc độ 100000 x g trong thời gian 30 phút. Các tiểu thể chứa hP-LAP được điều chế bằng cách đó. Các tiểu thể (với hàm lượng protein tổng cộng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 $\mu\text{g/l}$) được trộn kết hợp với dung môi (DMSO; nồng độ cuối: 0,1%) hoặc với mỗi một hợp chất thử nghiệm (tỷ lệ chung: 3; nồng độ tối đa: 10 μM). Sau đó, AVP được bổ sung vào dung dịch tới nồng độ cuối 25 μM , và dung dịch tạo ra được cho phép phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, dung dịch nước TFA được bổ sung vào dung dịch (nồng độ cuối: 1%) để làm dừng phản ứng enzym. Sau đó, AVP dư được xác định bằng phương pháp phổ khối (MALDI-MS). Dựa vào kết quả, các giá trị IC_{50} (nM), tức là, nồng độ cần thiết để ức chế 50% sự suy giảm mức nồng độ AVP ở nhóm đối chứng dung môi, của các hợp chất thử nghiệm riêng biệt được tính toán bằng phương pháp hồi quy phi tuyến tính mô hình Sigmoid-Emax để đánh giá sự ức chế hoạt tính hP-LAP. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1 và chỉ ra rằng, các hợp chất ví dụ ức chế một cách hiệu quả sự thoái biến AVP bởi hP-LAP.

Trong các bảng 1 và 2 dưới đây, các chữ số ở cột "Ví dụ" để chỉ số ví dụ liên quan đến các hợp chất thử nghiệm tương ứng.

Bảng 1

Ví dụ	IRAP IC₅₀(nM)	hP-LAP IC₅₀(nM)	Ví dụ	IRAP IC₅₀(nM)	hP-LAP IC₅₀(nM)
1	2,7	3,3	14	0,80	3,9
2	1,1	2,4	15	1,9	6,0
3	2,6	21	16	0,56	6,9
4	290	230	17	4,3	14
5	59	89	18	2,6	7,9
6	27	33	19	94	200
7(1)	58	35	20	130	140
7(2)	8,4	7,0	21	6,6	7,0
8	8,8	7,0	22	36	27
9	3,4	4,1	23	4,6	4,9
10	82	75	24	7,4	16
11	9,2	3,6	25	7,2	4,4
12	5,7	8,0	26	2,1	3,1
13	1,6	4,3	27	3,7	4,2

(3) Thử nghiệm chống bài tiết ở chuột được dùng no nước (dùng theo đường uống)

Các hợp chất thử nghiệm riêng biệt được hòa tan trong tá dược lỏng (chứa 10% N,N-dimetylformamit, 10% propylen glycol, và 80% nước cất), và dung dịch tạo ra được sử dụng cho chuột theo đường uống. Khi hợp chất thử nghiệm là bazơ tự do, một đương lượng mol axit clohydric được bổ sung để hòa tan hợp chất này trong dung môi. Chuột ở nhóm đối chứng sử dụng tá dược lỏng được sử dụng duy nhất bằng tá dược lỏng. Một giờ sau khi sử dụng, nước cất với lượng 30ml/kg được sử dụng cho chuột theo đường uống. Một giờ sau khi nạp nước, thể tích nước tiểu được đo (thể tích nước tiểu dưới 0,3ml được coi là 0ml) để tính toán tỷ lệ giữa thể tích nước tiểu (tỷ lệ bài tiết nước tiểu) so với lượng nước nạp vào. Tỷ lệ ức chế tiểu tiện (%) ở nhóm sử dụng hợp chất so với nhóm đối chứng sử dụng tá dược lỏng được tính toán theo biểu thức sau (mỗi một nhóm bao gồm 4 đến 5 chuột):

$$\text{Tỷ lệ ức chế tiểu tiện (\%)} = \{[(\text{tỷ lệ bài tiết nước tiểu ở nhóm đối chứng sử dụng tá dược lỏng}) - (\text{tỷ lệ bài tiết nước tiểu ở nhóm sử dụng hợp chất})] / (\text{tỷ lệ bài tiết nước tiểu ở nhóm đối chứng sử dụng tá dược lỏng})\} \times 100$$

Bảng 2 thể hiện tỷ lệ ức chế tiểu tiện (%) quan sát được khi một số hợp chất ví dụ bao gồm trong các hợp chất có công thức (I) được sử dụng riêng biệt với lượng 3

mg/kg. Các kết quả này chỉ ra rằng các hợp chất ví dụ có tác dụng chống lợi tiểu tuyệt vời.

Bảng 2

Ví dụ	Tỷ lệ ức chế (%)	Ví dụ	Tỷ lệ ức chế (%)
1	98	16	100
2	98	17	72
8	72	21	68
9	97	23	78
12	82	26	96
14	98	27	87

Kết quả thể hiện ở trên cho thấy rằng, hợp chất có công thức (I) ức chế P-LAP (IRAP), tức là, aminopeptidaza phân giải AVP, để ức chế sự thoái biến của AVP nội sinh, quá trình này dẫn đến làm giảm sản xuất nước tiểu.

Đã biết rằng mức AVP huyết tương được điều hòa chặt chẽ bởi độ thẩm thấu huyết tương và việc đưa vào lượng nước dư làm giảm sự sản xuất và bài tiết AVP để gây ra sự bài tiết. Các tác giả sáng chế đã thu được kết quả, từ thử nghiệm chống bài tiết ở các con chuột được cấp nước liên tục bằng cách nạp nước bổ sung bằng cách sử dụng các hợp chất có tác dụng chống lợi tiểu trên cơ sở ức chế P-LAP, cho thấy rằng trong trường hợp hấp thu nước quá mức do việc nạp nước bổ sung, phục hồi được việc làm giảm thể tích nước tiểu (PCT/JP2015/065344). Đã có đề xuất là việc giảm mức nồng độ AVP nội sinh do việc nạp nước bổ sung sẽ làm giảm tác dụng chống bài tiết. Do đó, hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) có tác dụng chống lợi tiểu trên cơ sở ức chế P-LAP được mong đợi là tác nhân điều trị chứng tiểu đêm với ít nguy cơ thiếu natri huyết, thậm chí trong trường hợp hấp thu nước quá mức, không giống chất đối kháng thụ thể V2 mà đòi hỏi phải tập trung vào việc thiếu natri huyết.

Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó làm hoạt chất có thể được điều chế bằng phương pháp chung sử dụng tá dược thường được sử dụng trong lĩnh vực, tức là, tá dược hoặc chất mang của dược phẩm.

Dược phẩm như vậy có thể được sử dụng ở dạng bất kỳ, như dùng theo đường uống đối với viên nén, viên tròn, viên nang, dạng hạt, bột, hoặc dạng lỏng và sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa bằng cách tiêm trong khớp, tĩnh mạch, hoặc trong cơ, dạng đạn đặt, dạng lỏng thấm qua da, tấm dán thấm qua da, dạng lỏng qua niêm mạc, tấm dán thấm qua niêm mạc hoặc dạng xông.

Chế phẩm rắn để dùng theo đường uống có thể ở dạng, ví dụ, viên nén, bột, và dạng hạt. Chế phẩm rắn như vậy chứa một hoặc nhiều hoạt chất kết hợp với ít nhất một tá dược bất hoạt. Chế phẩm có thể chứa chất phụ gia bất hoạt, ví dụ, chất làm trơn, chất phân hủy, chất làm ổn định, và chất làm hòa tan, tuân theo các kỹ thuật thông thường. Viên nén hoặc viên tròn có thể được bọc bằng đường hoặc màng bằng nguyên liệu hòa tan trong dạ dày hoặc ruột, nếu cần thiết.

Chế phẩm lỏng để dùng theo đường uống bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô, và cốm ngọt được dụng và chứa chất pha loãng bất hoạt thông thường, ví dụ, nước tinh khiết hoặc etanol. Chế phẩm lỏng có thể chứa chất phụ gia như chất làm hòa tan, chất tạo ẩm, và chất tạo huyền phù; chất tạo ngọt; chất tạo hương vị; chất tạo hương; và chất bảo quản, ngoài chất pha loãng bất hoạt.

Chế phẩm tiêm để dùng theo đường ngoài tiêu hóa chứa dung môi, huyền phù, hoặc nhũ tương vô trùng dạng nước hoặc không ở dạng nước. Ví dụ về dung môi dạng nước bao gồm nước cất tiêm và nước muối sinh lý. Ví dụ về dung môi không ở dạng nước bao gồm các rượu như etanol. Chế phẩm có thể chứa thêm chất tạo tính trương, chất bảo quản, chất tạo ẩm, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất ổn định, hoặc chất làm hòa tan. Các thành phần này được vô trùng bằng cách lọc qua dụng cụ lọc giữ vi khuẩn, kết hợp chất diệt khuẩn hoặc chiếu xạ chẳng hạn. Các thành phần này cũng có thể được phối chế thành chế phẩm rắn vô khuẩn để được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi tiêm vô khuẩn trước khi sử dụng.

Nếu hợp chất có công thức (I) được dùng theo đường uống, liều lượng hàng ngày thích hợp là xấp xỉ từ 0,001 đến 100mg/kg, tốt hơn từ 0,1 đến 30mg/kg, tốt hơn nữa từ 0,1 đến 10 mg/kg, theo thể trọng, và được dùng hàng ngày trong một liều đơn hoặc chia thành từ 2 đến 4 liều riêng biệt. Nếu hợp chất được dùng theo đường tĩnh

mạch, liều lượng thích hợp hàng ngày xấp xỉ từ 0,0001 đến 10mg/kg theo thể trọng, và được dùng hàng ngày trong một liều đơn hoặc theo các liều riêng biệt. Nếu hợp chất được dùng theo đường qua niêm mạc, liều lượng thích hợp hàng ngày xấp xỉ từ 0,001 đến 100mg/kg theo thể trọng, và được dùng hàng ngày trong một liều đơn hoặc theo các liều riêng biệt. Liều lượng được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào, ví dụ, triệu chứng, tuổi và giới tính của từng bệnh nhân. Nếu hợp chất có công thức (I) được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng tiểu đêm, nó tốt hơn có thể được dùng mỗi ngày một lần sau bữa ăn tối hoặc trước khi đi ngủ chẳng hạn.

Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% theo khối lượng, theo một phương án nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50% theo khối lượng, làm hoạt chất, trong khi lượng có thể thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, dạng bào chế, vị trí dùng và loại tá dược hoặc chất phụ gia.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa khác đối với các bệnh mà hợp chất có công thức (I) được cho là có hiệu quả. Hợp chất có công thức (I) và tác nhân để được sử dụng kết hợp với nó có thể được dùng đồng thời, tuần tự hoặc với các khoảng giãn cách thời gian mong muốn. Chế phẩm để dùng đồng thời có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc được phối chế thành chế phẩm riêng biệt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết hơn với việc tham khảo các ví dụ. Sáng chế không bị hạn chế bởi các hợp chất được mô tả trong phần ví dụ. Quy trình sản xuất các hợp chất khởi đầu sẽ được trong phần Ví dụ sản xuất. Quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn bởi các quy trình mô tả trong các Ví dụ và Ví dụ điều chế cụ thể dưới đây, nhưng hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng một tổ hợp các quy trình sản xuất như vậy hoặc theo phương pháp bất kỳ là hiển nhiên đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực.

Như được sử dụng ở đây, đơn vị "mol/L" về nồng độ được viết tắt là "M" cho thuận tiện. Ví dụ, "dung dịch nước natri hydroxit 1M" để chỉ 1mol/L dung dịch nước natri hydroxit.

Trong phần ví dụ, ví dụ sản xuất và các bảng dưới đây, những chữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng:

DMF: N,N-dimethylformamit; AcOEt: etyl axetat; AcOH: axit axetic; THF: tetrahydrofuran; MeCN: axetonitril; EtOH: etanol; MeOH: metanol; DOX: 1,4-dioxan; TFA: axit trifluoroaxetic; Et₃N: trietylamin; DIPEA: diisopropyletylamin; Pd/C: paladi trên than; NaBH₄: natri bohydrua; LDA: lithi diisopropylamit; ODS: octadexylsilyl; PEx: Số ví dụ sản xuất; Ex: Số ví dụ; PSyn: Số ví dụ sản xuất, trong đó hợp chất được điều chế bằng phương pháp tương tự; Syn: Số ví dụ, trong đó hợp chất được điều chế bằng phương pháp tương tự; Str: công thức cấu trúc hóa học; Boc: tert-butoxycacbonyl, TIPS: triisopropylsilyl, DATA: dữ liệu hóa lý, ESI+: giá trị m/z trong phương pháp phổ khối (phương pháp ion hóa bằng phun điện (ESI); biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được quy định theo cách khác); ESI-: giá trị m/z trong phương pháp phổ khối (phương pháp ion hóa bằng phun điện (ESI); biểu thị [M-H]⁻ trừ khi được quy định theo cách khác); APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển (atmospheric-pressure chemical ionization-APCI); APCI/ESI để chỉ phép đo đồng thời bằng APCI và ESI; biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được quy định theo cách khác); và CI+: giá trị m/z trong phương pháp phổ khối (phương pháp ion hóa hóa học (CI); biểu thị [M+H]⁺ trừ khi được quy định theo cách khác). "HCl" trong công

thức cấu trúc chỉ ra rằng, hợp chất này là monohydroclorua, và "2HCl" chỉ ra rằng, hợp chất là dihydroclorua. Liên kết đôi biểu thị bằng hai đường chéo trong công thức hóa học chỉ ra rằng, liên kết đôi tạo ra chất đồng phân E hoặc chất đồng phân Z, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) được mô tả trong phần Ví dụ dưới đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon không đối xứng, và trong số chúng, nguyên tử cacbon (vị trí 2) mà nhóm carboxy gắn vào có cấu hình (R). Ký hiệu "*" trong công thức cấu trúc hóa học chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng là chất đồng phân đơn có cấu hình chỉ định. Ký hiệu "#1" chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng có cấu hình lập thể chỉ định và là hỗn hợp của các chất đồng phân lần lượt có cấu hình (R) và cấu hình (S), ở cacbon không đối xứng với cấu hình lập thể không được chỉ định. Ký hiệu "#2" chỉ ra rằng, hợp chất tương ứng có cấu hình chỉ định và là hỗn hợp của các chất đồng phân lần lượt có cấu hình (R) và cấu hình (S), ở gốc sulfoxit.

Trong bản mô tả này, phần mềm định danh như ACD/Name (nhãn hiệu đăng ký, Advanced Chemistry Development, Inc.) có thể được sử dụng để định danh các hợp chất trong một số trường hợp.

RINT-TTRII được sử dụng trong phép đo nhiễu xạ bột tia X mô tả ở đây. Phép đo nhiễu xạ được thực hiện trong các điều kiện sau: Ống phát tia X: Cu; dòng qua ống: 300mA; điện thế ống: 50kV; độ rộng lấy mẫu: 0,020°; tốc độ quét: 4°/phút, bước sóng: 1,54056 Å; phạm vi góc nhiễu xạ trong phép đo (2θ): 2,5 to 40°. Trong nhiễu xạ bột tia X, khoảng cách mạng tinh thể và phổ toàn thể là quan trọng để nhận dạng các tinh thể theo quan điểm về các đặc trưng của dữ liệu. Góc nhiễu xạ và cường độ có thể thay đổi chút ít tùy thuộc vào hướng phát triển tinh thể, cỡ hạt và điều kiện đo và không cần diễn giải một cách chặt chẽ. Như được sử dụng ở đây, góc nhiễu xạ (2θ) trong phổ nhiễu xạ bột tia X được diễn giải với giới hạn sai số thường có thể chấp nhận được trong phép đo, ví dụ, giới hạn sai số là ±0,2°.

Ví dụ 1

Hỗn hợp gồm (3R,4R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-[(etyl sulfanyl)metyl]-3-(metoxymetoxi)-1-(metoxymetyl)azetidin-2-on

(65 mg), DOX (0,75 ml) và axit clohydric 6M (1,5 ml) được khuấy ở 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng thu được bằng chậu nước đá, dung dịch nước natri hydroxit 6M (1 ml) và DOX được bổ sung vào đó và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%) để tạo ra axit (2R,3R)-3-amino-2-{{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-(etylsulfanyl)-2-hydroxybutanoic (39 mg) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2

TFA (25 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(metylsulfanyl)etyl]carbamate (6 g) và CH₂Cl₂ (50 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm MeOH (85 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 6M (77 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung than hoạt tính vào hỗn hợp phản ứng thu được, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và tiếp theo, nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Sau khi làm mát dịch lọc thu được bằng chậu nước đá, axit clohydric 6M được bổ sung từ từ vào đó để điều chỉnh độ pH đến khoảng 7, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Các chất không tan tạo ra được gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung hỗn hợp (45 ml) gồm EtOH : nước (3:1) vào chất rắn thu được, hỗn hợp này được đun nóng đến 80°C và khuấy cho đến khi chất rắn được hòa tan, và tiếp theo, nước (30 ml) được bổ sung vào đó. Dung dịch tạo ra được cho làm mát từ từ xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để tạo ra axit (2R,3R)-3-amino-2-{{[2-(2-xyclopropyl-etyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic (2,43 g) dưới dạng tinh thể. Tinh thể tạo ra có phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại góc 2θ (°) 6,5, 8,6, 12,3, 14,1, 14,7, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,6, 20,7, 22,7 và 24,8.

Ví dụ 3

Dung dịch nước natri hydroxit 6M (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3R,4R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-[(isopropylsulfanyl)metyl]-3-(metoxymetoxi)-1-(metoxymetyl)azetidin-2-on (71 mg), MeOH (2 ml) và THF (2 ml) và khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung dung dịch axit clohydric 6M (2ml) vào hỗn hợp phản ứng thu được trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá, và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. MeCN (1 ml) và axit clohydric 1M (3 ml) được bổ sung vào cặn thu được và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Axit clohydric 6M (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và tiếp theo, ở 40°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thu được xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%) để tạo ra axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]-metyl}-2-hydroxy-4-(isopropylsulfanyl)butanoic (21 mg) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 4

TFA (5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(metylsulfanyl)etyl]carbamate (1,1 g) và toluen (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng thu được trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và sau đó, cô dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metylsulfanyl)etyl]-5-{[2-(2-xyclopropyletyl)-furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-on (777 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Axit clohydric 1M (1 ml) được bổ sung vào (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metylsulfanyl)etyl]-5-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-

dimetyl-1,3-dioxolan-4-on thu được (65 mg) và tiếp theo, chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metylsulfanyl)etyl]-5-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-on dihydroclorua (70 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ 5

Hỗn hợp gồm (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metylsulfanyl)etyl]-5-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-on (95 mg), MeOH (5 ml) và kali cacbonat (200 mg) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. AcOEt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Bổ sung axit clohydric 1M (1 ml) vào sản phẩm thu được và chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)metyl butanoat dihydroclorua (55 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ 6

Hỗn hợp gồm (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metylsulfanyl)etyl]-5-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-on (98 mg), MeOH (2 ml) và dung dịch nước amoniac 28% (2 ml) được khuấy ở 120°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được chiết bằng hỗn hợp gồm AcOEt và toluen với tỷ lệ 1:1. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và sau đó, cô dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH). Axit clohydric 1M (1 ml) được bổ sung vào sản phẩm thu được và chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)-butanamit dihydroclorua (20 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ 7

Axit clohydric đặc (5 ml) được bổ sung vào tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xylopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylsulfanylethyl]carbamate (400 mg), và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%) để tạo ra, một trong số hai loại hợp chất thu được, (1) axit (2R,3R)-3-amino-2-hydroxy-2-{[2-(3-hydroxypentyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-4-(ethylsulfanyl)butanoic (65 mg) dưới dạng chất rắn có bột của hợp chất phân cực mạnh. Axit clohydric 1M (2 ml) được bổ sung vào sản phẩm còn lại thu được dưới dạng hợp chất ít phân cực và tiếp theo, chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2) dihydroclorua của axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(3-clopentyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2-hydroxy-4-(methylsulfanyl)butanoic (107 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ 8

Dung dịch nước natri hydroxit 1M (0,83 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-{(4R)-4-[(2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl}-2-(methylsulfanylethyl]carbamate (83 mg), MeOH (0,83 ml) và DOX (0,83 ml) và khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong thời gian 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thu được xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sau khi bổ sung DOX (0,83 ml) vào cặn thu được, axit clohydric (dung dịch DOX 4M, 0,83 ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%) để tạo ra chất rắn. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong MeCN-MeOH (10:1) và các chất không tan tạo ra được gom bằng cách lọc. Gom chất rắn, rửa bằng MeCN để tạo ra axit (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-2-hydroxy-4-(methylsulfanyl)-butanoic (27 mg) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 9

TFA (0,635 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimethyl-4-{[(2-(3-methylbutyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfanyl)ethyl]carbamate (140 mg) và CH₂Cl₂ (1,4 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm MeOH (2,1 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 6M (1,85 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 6M (0,46 ml) vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%). Một lượng dư của axit clohydric 1M được bổ sung vào sản phẩm thu được và tiếp theo, chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dihydroclorua của axit (2R,3R)-3-amino-2-hydroxy-2-{[2-(3-methylbutyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-4-(methylsulfanyl)butanoic (100 mg) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 10

Hỗn hợp gồm (3R,4R)-3-[(2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-4-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-(methoxymethoxy)-1-(methoxymethyl)azetidin-2-on (95 mg), DOX (0,95 ml) và axit clohydric 6M (0,73 ml) được khuấy ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá để trung hòa hỗn hợp này. Dung dịch tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ODS (MeCN/dung dịch nước axit formic 0,1%). Một lượng dư của axit clohydric 1M được bổ sung vào sản phẩm thu được và tiếp theo, chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dihydroclorua của axit (2R,3R)-3-amino-2-[(2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-4-(ethyl-sulfanyl)-2-hydroxy butanoic (75 mg) dưới dạng chất rắn.

Hợp chất ví dụ thể hiện trong các bảng mô tả sau được tạo ra theo cách tương tự như trong phương pháp được mô tả trong ví dụ bất kỳ các ví dụ nêu trên. Các bảng mô tả sau đây thể hiện công thức cấu trúc, dữ liệu hóa lý và phương pháp sản xuất của các hợp chất ví dụ.

Ví dụ sản xuất 1

Hỗn hợp gồm (3R,4R)-4-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (21,94 g), 1,2-dicloetan (300 ml), clo(metoxy)metan (23,6 ml) và DIPEA (70 ml) được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp này được chiết bằng CHCl₃. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và sau đó, cô lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng hỗn hợp gồm diisopropyl ete và MeOH để tạo ra (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(metoxymetoxi)-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (12,30 g) dưới dạng chất rắn. Dịch lọc thu được được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra cũng hợp chất này (12,75 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 2

Amoni xeri (IV) nitrat (6,3 g) được bổ sung vào hỗn hợp của (3R,4S)-4-(2-xyclopropyletyl)-3-(metoxymetoxi)-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (1,24 g), MeCN (30 ml) và nước (15 ml) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Nước và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được cùng với khuấy và sau đó, dung dịch nước natri hydro sulfit 2% được bổ sung vào đó. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được qua đệm Celite và phần dịch lọc được chiết bằng CHCl₃. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4S)-4-(2-xyclopropyletyl)-3-(metoxymetoxi)azetidin-2-on (601 mg) là chất rắn.

Ví dụ sản xuất 3

Kali hexametyldisilazit (dung dịch THF 1,0M, 1,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp của (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(metoxymetoxi)azetidin-2-on (302mg), clo(metoxy)metan (0,15ml), tetra-n-butylamoni iodua (500mg) và THF (9ml) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung

vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)azetidin-2-on (247 mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 4

Hỗn hợp gồm (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxystyryl)azetidin-2-on (3,17 g), AcOH (50ml) và nước (13 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thu được xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihydroxyetyl]-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxystyryl)azetidin-2-on (2,57 g) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 5

Natri periodat (2,3g) được bổ sung vào hỗn hợp của (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihydroxyetyl]-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxystyryl)azetidin-2-on (2,09 g), CH₂Cl₂ (40ml) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Magie sulfat khan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được qua đệm Celite và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2R,3R)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxystyryl)-4-oxoazetidin-2-carbaldehyt (1,80 g) là chất rắn.

Ví dụ sản xuất 6

NaBH₄ (1,2g) được bổ sung vào hỗn hợp của (2R,3R)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)-4-oxoazetidin-2-carbaldehyt (5,08 g) và THF (50ml) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi bổ sung nước (5ml) vào hỗn hợp phản ứng thu được, magie sulfat khan được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được và sau đó, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất

giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để tạo ra (3R,4S)-4-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)azetidin-2-on (4,43 g) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 7

Hỗn hợp của (3R,4S)-4-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)azetidin-2-on (100mg), triisopropylclosilan (0,21ml), imidazol (140 mg) và DMF (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung hỗn hợp phản ứng thu được vào nước và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4S)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)-4-[[triisopropylsilyloxy]metyl]azetidin-2-on (137mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 8

Dung dịch chứa PBr_3 (0,25 ml) trong THF (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm [2-(2-cyclopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metanol (850 mg) và THF (24 ml) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng thu được vào dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và CH_2Cl_2 làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Tách lớp hữu cơ ra và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 . Gom các lớp hữu cơ và làm khô trên magie sulfat khan. Pha loãng lớp hữu cơ thu được bằng toluen và cô trong điều kiện áp suất giảm tới khoảng 5 ml. Hỗn hợp thu được lại được pha loãng bằng toluen và cô trong điều kiện áp suất giảm tới khoảng 5 ml (hỗn hợp A). Trong môi trường nitơ, LDA (1,09 M hexan - THF dung dịch, 4,5 ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa (3R,4S)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetoxymetyl)-4-[[triisopropylsilyloxy]metyl]azetidin-2-on (1,2 g) trong THF (20 ml) ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp A được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng thu được và tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 1,5 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng thu được, và sau đó làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng và chiết hai lần bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$) để tạo ra (3R,4S)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(metoxymetyl)-4-

{[(triisopropylsilyl)oxy]metyl}azetidin-2-on (1,6 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 9

Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 5-[(xyclopropylmetyl) sulfonyl]-1-phenyl-1H-tetrazol (3,32 g) và THF (60 ml) được làm lạnh xuống -78°C , lithi hexametyldisilazit (1,3 M THF dung dịch, 11 ml) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa (2R,3R)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxyphenyl)-4-oxoazetidin-2-cacbaldehyt (3,00 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R)-4-(2-xyclopropylvinyl)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (1,73 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 10

PtO_2 (61 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R)-4-(2-xyclopropylvinyl)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (831 mg) trong toluen (25 ml) và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong thời gian 6 giờ trong môi trường hydro. Nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được và sau đó, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4S)-4-(2-xyclopropyletyl)-3-(metoxymetoxymetyl)-1-(4-metoxyphenyl)azetidin-2-on (574mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 11

(1,5-xyclooctadien)(pyridin)(trixyclohexylphosphin) iridi (I) hexaflorophosphat (270mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3R)-4-(2-xyclobutylvinyl)-3-(metoxymetoxi)-1-(4-metoxiphenyl)azetidin-2-on (1,06g) và CH₂Cl₂ (24ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro. Cô hỗn hợp phản ứng thu được trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4S)-4-(2-xyclobutyletyl)-3-(metoxymetoxi)-1-(4-metoxiphenyl)azetidin-2-on (960mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 12

Hỗn hợp gồm tert-butyl [(2R)-1-(metylsulfanyl)-3-oxopropan-2-yl]carbamát (20 g), nước (13 ml) và MeCN (54 ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa natri hydrogen sulfít (19 g) trong nước (130ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Bổ sung Metyl-tert-butyl ete trong khi khuấy vào hỗn hợp phản ứng, lớp hữu cơ và lớp nước được tách riêng. Ngoài ra, lớp hữu cơ được chiết bằng nước và lớp nước thu được được kết hợp với lớp nước thu được trước đây. Bổ sung AcOEt (100 ml) và kali xyanua (7,7 g) vào lớp nước gom được, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra khỏi hỗn hợp thu được và lớp nước được chiết bằng AcOEt. Gom các lớp hữu cơ, lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên natri sulfat khan. Chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl [(2R)-1-xyano-1-hydroxy-3-(metylsulfanyl)propan-2-yl]carbamát (17,2 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 13

Trong điều kiện làm mát bằng chậu đá, axit clohydric đặc (70 ml) được bổ sung từ từ vào tert-butyl [(2R)-1-xyano-1-hydroxy-3-(metylsulfanyl)propan-2-yl]carbamate (17,2 g), và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong thời gian 2 giờ. Quy trình, trong đó hỗn hợp phản ứng thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, toluen được bổ sung vào cặn và chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm, được lặp

lại năm lần để tạo ra cặn (18 g) chứa hydroclorua của axit (3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 14

2-(Tert-butoxycacbonxyloxyimino)-2-phenylaxetonitril (42 g) được bổ sung vào hỗn hợp gồm hydroclorua của axit (3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic (18 g), THF (90 ml), nước (90 ml), 4-dimethylamino pyridin (3,6 g) và Et₃N (37 ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khoảng một nửa thể tích, methyl-tert-butyl ete và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó và tách lớp nước ra. Lớp nước thu được được rửa ba lần bằng methyl-tert-butyl ete, tiếp theo, bổ sung axit clohydric 1M vào đó để điều chỉnh độ pH đến khoảng 2. Tiếp theo, lớp nước đã axit hóa được chiết bốn lần bằng AcOEt. Các lớp hữu cơ tạo ra được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và tiếp theo, chưng cất dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (3R)-3-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic axit (13,4 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 15

Hỗn hợp gồm axit (3R)-3-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic (16,2 g), 1,2-dicloetan (186 ml), 2,2-dimetoxypentan (82,2 ml) và pyridini p-toluensulfonat (770 mg) được khuấy ở 80°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat 2,5% (50 ml) được bổ sung vào đó và khuấy, và tiếp theo, tách lớp hữu cơ. Lớp nước được chiết bằng CHCl₃, gom các lớp hữu cơ thu được, và tiếp theo, rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-(2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(metylsulfanyl)etyl]carbamate (12,2 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 16

Trong điều kiện môi trường nitơ, hỗn hợp gồm N-(tert-butoxycarbonyl)-L-serin (20g) và DMF (480ml) được bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 8,6g) theo 5 phần trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 5°C trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và sau đó, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá. (2-Iodoethyl)xyclopropan (24g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng thu được bằng chậu nước đá, nước và axit clohydric 1M được bổ sung để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 3. Chiết hỗn hợp phản ứng thu được ba lần bằng AcOEt và sau đó, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. MeOH (140 ml) và CH₂Cl₂ (420 ml) được bổ sung vào cặn thu được và tiếp theo, cặn được làm mát bằng chậu nước đá, (diazometyl)(trimetyl)silan (dung dịch hexan 2M, 62ml) được bổ sung từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 6°C và tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. AcOH được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra metyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-xyclopropyletyl)-L-serinat (6,51g) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 17

Trong môi trường nitơ, PBr₃ (0,58 ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa [2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metanol (1,33 g) trong THF (42 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và tiếp theo, bổ sung vào hỗn hợp gồm dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và CH₂Cl₂ trong điều kiện làm mát bằng chậu nước đá. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút, tiếp theo, tách lớp hữu cơ, và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Gom các lớp hữu cơ thu được và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, tiếp theo, làm khô trên magie sulfat khan, pha loãng bằng toluen và cô đến khoảng 2 ml trong điều kiện áp suất giảm (Hỗn hợp A).

Trong điều kiện môi trường nitơ, dung dịch chứa tert-butyl [(1R)-1-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]carbamate (1,7 g) trong THF (34 ml) được làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton và LDA (dung dịch hexan - THF 1,09M, 12 ml) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong thời gian 30 phút trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá khô-axeton. Tiếp theo, hỗn hợp A được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy thêm trong thời gian 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được chiết bằng CHCl_3 , làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xylopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfonyl)ethyl]carbamate (923 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 18

Trong điều kiện môi trường nitơ, phức 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-magie clorua-lithi clorua (dung dịch THF-toluen 1M, 91ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 2 giờ vào hỗn hợp của methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-O-(2-xylopropylethyl)-L-serinat (6,5g), dibromometan (8,0g) và THF (22ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới -11°C và sau đó, khuấy ở nhiệt độ -15°C trong thời gian 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng thu được vào hỗn hợp gồm dung dịch nước axit xitric 5% và AcOEt (làm lạnh bằng chậu nước đá - nước) và sau đó, khuấy trong thời gian 10 phút. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5% ba lần và tiếp theo bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn (10,7g) chứa tert-butyl [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-xylopropylethoxy)-3-oxobutan-2-yl]carbamate là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 19

Dung dịch nước natri hydroxit 2M (57ml) được bổ sung từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá vào hỗn hợp của tert-butyl [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-

xyclopropyletoxy)-3-oxobutan-2-yl]cacbammat (9,6g) và toluen (76ml) trong thời gian 15 phút và hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Toluene và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và sau đó, lớp hữu cơ và lớp nước được tách riêng. Lớp hữu cơ được chiết bằng nước và lớp nước thu được được kết hợp với lớp nước thu được trước đây và tiếp theo, AcOEt được bổ sung vào đó. Sau khi làm lạnh hỗn hợp thu được bằng chậu nước đá, axit clohydric 2M được bổ sung để điều chỉnh độ pH của lớp nước tới khoảng 1,5. Lớp hữu cơ và lớp nước của hỗn hợp phản ứng thu được được tách riêng và lớp nước được chiết 3 lần bằng AcOEt. Các lớp hữu cơ tạo ra được kết hợp và làm khô trên natri sulfat khan. Cô lớp hữu cơ thu được trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit (3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-xyclopropyletoxy)-2-hydroxybutanoic (4,53g) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 20

Natri metoxit (dung dịch MeOH 28%, 0,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-ethylhexyl 3-{[2-cyano-3-(hex-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}propanoat (271 mg) và MeOH (5,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong thời gian 2 giờ, tiếp theo, natri metoxit (dung dịch MeOH 28%, 0,14 ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ này trong 1,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 3M (0,8 ml) vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-metyl carboxylate (107 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 21

Hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-

(methylsulfanyl)ethyl]carbamate (105 mg) và CH₂Cl₂ (2 ml) được làm mát bằng chậu nước đá, tiếp theo, axit m-cloperbenzoic (hàm lượng nước khoảng 25%, 48 mg) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 10% vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau khi tách lớp nước và lớp hữu cơ, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-cyclopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfinyl)ethyl]carbamate (85 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ sản xuất 22

Hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-cyclopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfanyl)ethyl]carbamate (121 mg) và CH₂Cl₂ (7 ml) được làm mát bằng chậu nước đá, tiếp theo, axit m-cloperbenzoic (chứa khoảng 25% nước, 111 mg) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được lại được làm lạnh bằng chậu nước đá, axit m-cloperbenzoic (hàm lượng nước khoảng 25%, 11 mg) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 10% vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau khi tách lớp nước và lớp hữu cơ, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-cyclopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfonyl)ethyl]carbamate (83 mg) dưới dạng chất rắn có bột.

Ví dụ sản xuất 23

Sau khi làm mát hỗn hợp gồm (3R,4S)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-3-(metoxymetox)-1-(metoxymetyl)-4-{[(triisopropylsilyl)-oxy]metyl}azetidin-2-on (1,6 g) và THF (30 ml) bằng chậu nước đá, tetra-n-butylamoni florua (1 M THF dung dịch, 3 ml) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết hai lần bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra (3R,4S)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetox)-1-(metoxymetyl)azetidin-2-on (937 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 24

Metansulfonyl clorua (0,37 ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm (3R,4S)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetox)-1-(metoxymetyl)azetidin-2-on (936 mg), pyridin (0,75 ml) và CH₂Cl₂ (10 ml) và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 15 giờ. CHCl₃ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và lần lượt được rửa bằng axit clohydric 0,5M, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra [(2S,3R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-3-(metoxymetox)-1-(metoxymetyl)-4-oxoazetidin-2-yl]metyl metansulfonat (1,11 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 25

Hỗn hợp gồm [(2S,3R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-3-(metoxymetox)-1-(metoxymetyl)-4-oxoazetidin-2-yl]metyl metansulfonat (1,11 g), DMF (20 ml) và kali thioaxetat (400 mg) được khuấy ở 60°C trong thời gian 7 giờ. Kali thioaxetat (53 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy thêm ở 60°C trong thời gian

12 giờ. Sau khi bổ sung AcOEt, hỗn hợp thu được lần lượt được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra S- $\{[(2R,3R)-3-\{[2-(2\text{-xyclopropyletyl})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{pyridin-4-yl}]\text{metyl}\}-3-(\text{metoxymetoxi})-1-(\text{metoxymetyl})-4\text{-oxoazetidin-2-yl}]\text{metyl}\}$ thioaxetat (1,02 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 26

Trong môi trường nitơ, kali cacbonat (50 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm S- $\{[(2R,3R)-3-\{[2-(2\text{-xyclopropyletyl})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{pyridin-4-yl}]\text{metyl}\}-3-(\text{metoxymetoxi})-1-(\text{metoxymetyl})-4\text{-oxoazetidin-2-yl}]\text{metyl}\}$ thioaxetat (80 mg), iodoetan (0,03 ml), DMF (0,8 ml) và MeOH (0,8 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi bổ sung AcOEt, hỗn hợp thu được lần lượt được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (3R,4R)-3- $\{[2-(2\text{-xyclopropyletyl})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{pyridin-4-yl}]\text{metyl}\}-4-[(\text{etyl sulfanyl})\text{metyl}]-3-(\text{metoxymetoxi})-1-(\text{metoxymetyl})\text{azetidin-2-on}$ (67 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 27

Trong điều kiện môi trường nitơ, hỗn hợp gồm trimetylsilylaxetylen (25 ml) và THF (170 ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và n-butyl lithi (dung dịch hexan 1,6M, 115 ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong thời gian 15 phút trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và sau đó, lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Triamit axit N,N,N',N',N'',N''-hexametylphosphoric (32 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút và sau đó, (2-bromoetyl)xyclopropan (27 g) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong 5 phút và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp thu được tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá và tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua

bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (4-xyclopropylbut-1-yn-1-yl)(trimetyl)silan (31,8 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 28

Trong môi trường argon, tetra-n-butylamoni florua (dung dịch THF 1 M, 8,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-bromopyridin-4(1H)-on (500 mg), (4-xyclopropylbut-1-yn-1-yl)(trimetyl)silan (1,44 g), Et₃N (2,8 ml) và DMF (5 ml). Hỗn hợp thu được được chiếu xạ bằng sóng siêu âm trong thời gian 30 giây, sau đó bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (420mg) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. AcOEt và silicagel được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin (302mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 29

Trong môi trường nitor, axit m-cloperbenzoic (chứa khoảng 25% nước, 555 mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá vào hỗn hợp gồm 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin (300 mg) và CHCl₃ (6 ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ, hỗn hợp được làm lạnh bằng chậu nước đá và axit m-cloperbenzoic (hàm lượng nước khoảng 25%, 300mg) lại được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng thu được bằng chậu nước đá, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri sulfit 5% được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng CHCl₃. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin 5-oxit (190 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 30

Trong môi trường nitơ, trimethylsilylxyanua (0,183 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin 5-oxit (190 mg), Et₃N (0,33 ml) và MeCN (4 ml) và khuấy hỗn hợp này ở 85°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng thu được xuống nhiệt độ trong phòng, Et₃N (0,65ml) và trimethylsilylxyanua (0,35ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy lại ở 85°C trong thời gian 3,5 giờ, tiếp theo, AcOEt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-carbonitril (148mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 31

Natri metoxit (dung dịch MeOH 28%, 0,14 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-carbonitril (148 mg) và MeOH (1,5 ml) trong điều kiện làm lạnh bằng chậu nước đá và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 3M (0,7 ml) vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước và MeOH được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn thu được và hỗn hợp được chiết hai lần bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Trong môi trường nitơ, vào hỗn hợp gồm cặn thu được và MeOH (4 ml) được bổ sung NaBH₄ (80 mg) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và hỗn hợp này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 1 giờ, và tiếp theo, khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm mát lại bằng chậu nước đá, tiếp theo, NaBH₄ (80 mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 1 giờ, và tiếp theo, khuấy trong 15 giờ. Axeton được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, hỗn hợp này

được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cho nước vào phần cạn thu được và hỗn hợp được chiết ba lần bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng hexan/AcOEt và tiếp theo, bằng CHCl₃/MeOH) để tạo ra [2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metanol (123 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 32

Trong môi trường nitơ, N,N-dimethylcarbamoyl clorua (12,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-3-iodopyridin 1-oxit (21 g) và 1,2-dicloetan (230 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Trimetylsilylxyanua (20,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (260 ml) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được chiết hai lần bằng AcOEt, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, cạn được rửa bằng hỗn hợp gồm hexan và isopropanol để tạo ra 4-clo-3-iodopyridin-2-carbonitril (7,1 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 33

Xeri axetat (30 g) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-3-iodopyridin-2-carbonitril (8,4 g) và DMF (170 ml), và khuấy hỗn hợp này ở 100°C qua đêm. Axit clohydric 1M (191 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được hai lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa 5%, và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, tiếp theo làm đồng bay hơi với toluen ba lần. Bổ sung diisopropyl ete vào cạn thu được, và các chất không tan thu được được gom bằng cách lọc. Rửa chất rắn thu được bằng hỗn hợp gồm diisopropyl ete và isopropanol để tạo ra 4-hydroxy-3-iodopyridin-2-carbonitril (4,4 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 34

2-ethylhexyl 3-sulfanylpropanoat (1,73 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-3-iodopyridin-2-carbonitril (1,82 g), Et₃N (1,92 ml) và DMF (18 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá và tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. AcOEt và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-ethylhexyl 3-[(2-xyano-3-iodopyridin-4-yl)sulfanyl]propanoat (254 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 35

Trong môi trường nitơ, bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (79 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-ethylhexyl 3-[(2-xyano-3-iodopyridin-4-yl)sulfanyl]propanoat (252 mg), 1-hexyn (0,128 ml), Et₃N (0,394 ml) và MeCN (5 ml), và khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-ethylhexyl 3-[[2-xyano-3-(hexa-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl]propanoat (178 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 36

Trong môi trường nitơ, NaBH₄ (102 mg) được bổ sung, trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, vào hỗn hợp gồm 2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-metyl carboxylate (112 mg) và MeOH (3,4 ml), và hỗn hợp này được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 1 giờ, và tiếp theo, khuấy trong 12 giờ. Axeton được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cho nước vào phần cặn thu được và hỗn hợp được chiết ba lần bằng AcOEt. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CHCl₃/MeOH) để tạo ra (2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)metanol (95 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 37

Trong môi trường nitơ, dung dịch chứa thionyl clorua (0,075 ml) trong CH₂Cl₂ (0,6 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)metanol (113 mg) và CH₂Cl₂ (1,2 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-butyl-4-(clometyl)thieno[3,2-c]pyridin hydroclorua (140 mg) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 38

Trong môi trường nitơ, natri iodua (225 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-butyl-4-(clometyl)thieno[3,2-c]pyridin hydroclorua (139 mg) và CH₂Cl₂ (5,6 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, và tiếp theo, chiết hai lần bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ tạo ra được làm khô trên magie sulfat khan và được pha loãng bằng toluen. Cô hỗn hợp thu được trong điều kiện áp suất giảm tới khoảng 5 ml. Quy trình, trong đó toluen được bổ sung lại vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm đến khoảng 3 ml, được lặp lại hai lần (Hỗn hợp A).

Trong môi trường nitơ, LDA (dung dịch hexan 1,13M-THF, 1 ml) được bổ sung nhỏ giọt trong khi khuấy ở -78°C vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-(2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(metylsulfanyl)etyl]carbammat (143 mg) và THF (2,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút và sau đó, hỗn hợp A được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó và làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp thu được hai lần bằng AcOEt và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-{(4R)-4-[(2-butylthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)metyl]-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl}-2-(metylsulfanyl)etyl]carbammat (170 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 39

Trong môi trường nitơ, CuI (93 mg) và bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (58 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-hydroxy-3-iodopyridin-2-carbonitril (400 mg), etynylxyclopentan (0,205 ml), Et₃N (0,91 ml) và MeCN (8 ml), và khuấy hỗn hợp này ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2-xyclopentylfuro[3,2-c]pyridin-4-carbonitril (270 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 40

Pd/C 10% (chứa khoảng 50% nước, 200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(metylsulfanyl)etyl]carbammat (200 mg), AcOH (2 mL) và EtOH (2 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày trong môi trường hydro với áp suất 3,5 at. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-xyclopropyletyl)-2,3-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2,2-dimetyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(metylsulfanyl)etyl]carbammat (58 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 41

Trong môi trường nitơ, bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (230 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-hydroxy-3-iodopyridin-2-carbonitril (800 mg), 3-hexyn (1,12 ml), Et₃N (1,82 ml) và DMF (16 ml), và khuấy hỗn hợp này ở 150°C trong thời gian 2 giờ trong điều kiện bức xạ vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra 2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-carbonitril (215 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 42

Natri metoxit (dung dịch MeOH 28%, 0,29 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-carbonitril (240 mg) và MeOH (3 ml) và khuấy hỗn hợp này ở 40°C qua đêm. Natri metoxit (dung dịch MeOH 28%, 0,29 ml) được bổ sung lại vào hỗn hợp phản ứng thu được và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 6M (3 ml) và EtOH (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và khuấy hỗn hợp này ở 80°C qua đêm. Axit clohydric 6M (3,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá để trung hòa hỗn hợp này, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat khan để tạo ra axit 2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-carboxylic (150 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 43

Trong môi trường nitơ, isobutyl cloformat (0,1 ml) và N-metylmorpholin (0,09 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-carboxylic (140 mg) và THF (1,5 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 30 phút. Các chất không tan được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách lọc, dịch lọc thu được được bổ sung vào hỗn hợp gồm NaBH₄ (105 mg) và nước (1,5 ml) trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm mát bằng chậu nước đá, axeton (0,2 ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)metanol (70 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 44

Natri iodua (155 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-(clometyl)-2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin hydroclorua (73 mg) và CH₂Cl₂ (1,4 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, và tiếp theo, chiết bằng toluen. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được làm đồng bay hơi hai lần bằng toluen và tiếp theo, toluen (1 ml) được bổ sung vào để tạo ra dung dịch (Hỗn hợp A).

Trong môi trường argon, LDA (dung dịch hexan-THF 1,13 M, 0,3 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C trong khi khuấy vào hỗn hợp gồm (3R,4R)-4-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-(metoxymetoxymethyl)-1-(metoxymethyl)azetidin-2-on (70 mg) và THF (2,8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút và sau đó, hỗn hợp A được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ này trong 2 giờ, AcOH (0,025 ml) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào thu được hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng CHCl_3 . Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4R)-3-[(2,3-diethylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)methyl]-4-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-(metoxymetoxymethyl)-1-(metoxymethyl)azetidin-2-on (95 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 45

Natri etanthiolat (505 mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá vào dung dịch chứa [(2S,3R)-3-(metoxymetoxymethyl)-1-(metoxymethyl)-4-oxoazetidin-2-yl]methyl metansulfonat (900 mg) trong DMF (9 ml) và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau khi bổ sung AcOEt, hỗn hợp thu được lần lượt được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và làm khô trên magie sulfat khan. Cô lớp hữu cơ thu được trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra (3R,4R)-4-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-(metoxymetoxymethyl)-1-(metoxymethyl)azetidin-2-on (557 mg) là sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 46

Trong môi trường nitơ, ure hydro peroxit (2,46 g) và metyltrioxoreni (VII) (85,7 mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá vào hỗn hợp gồm 2-butyl-7-metylfuro[3,2-c]pyridin (3,3 g) và CHCl_3 (40 ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp này được làm mát lại bằng chậu nước đá, ure hydro peroxit (2,47 g) và metyltrioxoreni (VII) (131 mg) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, mangan dioxit (150 mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 1,5 giờ. Các chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng CHCl_3 -MeOH (98:2). Dung dịch nước natri sulfit 5% được bổ sung vào dịch lọc thu được và hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng CHCl_3 -MeOH (98:2). Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-butyl-7-metylfuro[3,2-c]pyridin 5-oxit (3,97 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 47

Trong môi trường nitơ, kali cacbonat (50 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm S-{[(2R,3R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-3-(metoxymetoxi)-1-(metoxymetyl)-4-oxoazetidin-2-yl]metyl}thioaxetat (80 mg), (bromometyl)xyclopropan (0,035 ml), natri iodua (52 mg), DMF (0,8 ml) và MeOH (0,8 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi bổ sung AcOEt, hỗn hợp thu được lần lượt được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (3R,4R)-3-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-{[(xyclopropylmetyl)sulfanyl]metyl}-3-(metoxymetoxi)-1-(metoxymetyl)azetidin-2-on (73 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 48

Di-tert-butyl dicacbonat (60 ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3S)-3-amino-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoat hydroclorua (27,7 g), THF (139 ml), nước (139 ml) và Et_3N (57,4 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. N,N-Dimetyletylenamin (7,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước natri hydrosulfat 1 M (371 ml) được bổ sung hỗn hợp phản ứng thu được, và lớp nước và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước thu được được chiết ba lần bằng AcOEt. Các lớp hữu cơ tạo ra được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên natri sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, AcOEt (416 ml) và dicyclohexylamin (27,3 ml) được bổ sung vào căn, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, diisopropyl ete (416 ml) được bổ sung vào căn, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, khuấy trong 2 giờ trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc ra khỏi hỗn hợp thu được và sau đó, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyl ete (416 ml) được bổ sung vào căn thu được, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Các chất không tan tạo ra được gom bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Diisopropyl ete (416 ml) lại được bổ sung vào chất rắn thu được và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các chất không tan thu được được gom bằng cách lọc để tạo ra hỗn hợp axit (3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic - dicyclohexylamin (1:1) (30,2 g) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ sản xuất 49

Trong môi trường argon, 2,2-dimethoxypropan (83 ml) và axit p-toluensulfonic monohydrat (14,1 g) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit (3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic - dicyclohexylamin (1:1) (30,1 g) và AcOEt (301 ml), và khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và các chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat 2,5% một lần, axit clohydric 0,5 M ba lần, và dung dịch nước natri hydro cacbonat 2,5% một lần. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên natri sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm, AcOEt (90 ml), hexan (180 ml), silica gel

(28 g) và than hoạt tính (2,8 g) được bổ sung vào cặn, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất không tan được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp thu được bằng cách lọc và dịch lọc thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl [(1S)-1-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(methylsulfanyl)ethyl]carbamate (12,7 g) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Ví dụ sản xuất 50

4-(clometyl)-2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin hydroclorua (1,76 g) thu được dưới dạng chất rắn từ [2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metanol (1,41 g) theo cách tương tự như trong phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 37. Trong môi trường nitơ, natri iodua (810 g) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-(clometyl)-2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin hydroclorua thu được (668 mg) và CH₂Cl₂ (7,5 ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, và tiếp theo, chiết hai lần bằng toluen. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan và sau đó, cô trong điều kiện áp suất giảm. Quy trình, trong đó toluen được bổ sung lại vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm, được lặp lại ba lần để tạo ra thể tích cuối cùng khoảng 5 ml dung dịch toluen. (Hỗn hợp A).

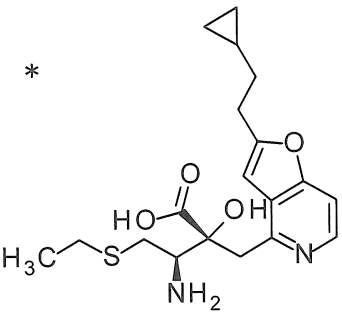
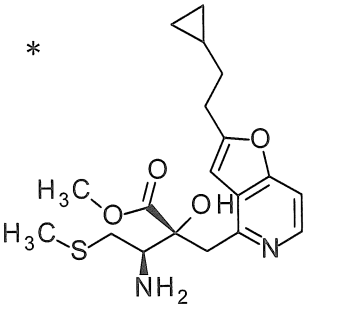
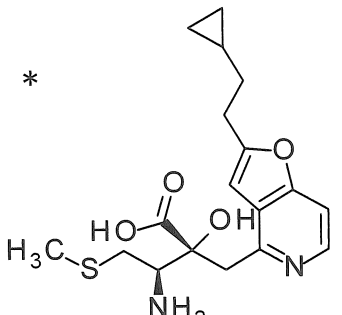
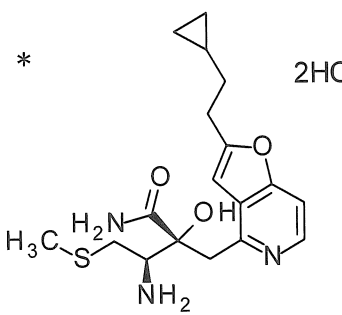
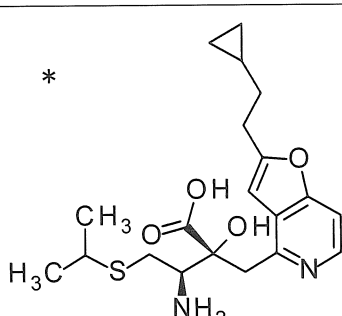
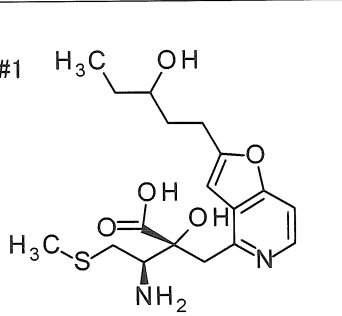
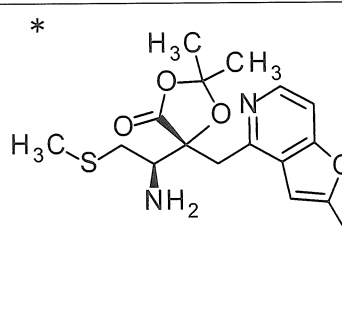
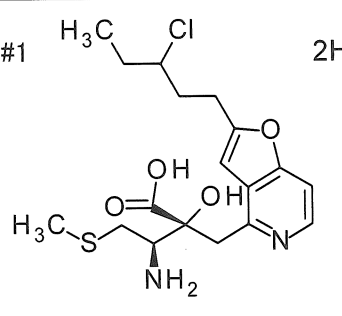
Trong môi trường argon, LDA (dung dịch hexan-THF 1,13 M, 1,45 ml) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C trong khi khuấy vào hỗn hợp gồm tert-butyl [(1S)-1-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylsulfanyl)ethyl]carbamate (500 mg) và THF (5 ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ này trong 10 phút, clotrimetylsilan (0,207 ml) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 30 phút trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá, tiếp theo, LDA (dung dịch hexan-THF 1,13 M, 1,74 ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong khi khuấy ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút và sau đó, hỗn hợp A được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở cùng nhiệt độ này trong 2 giờ, AcOH (0,094 ml) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ

này trong 10 phút. Dung dịch nước dimethylamin 9,5 M (0,34 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trong khi làm lạnh bằng chậu nước đá. Axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được để trung hòa hỗn hợp này, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng AcOEt.

Rửa lớp hữu cơ thu được bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và làm khô trên natri sulfat khan. Lớp hữu cơ thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/AcOEt) để tạo ra tert-butyl [(1S)-1-[(4R)-4-{[2-(2-cyclopropylethyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(methylsulfonyl)ethyl]carbamate (230 mg) dưới dạng sản phẩm dạng dầu.

Hợp chất ví dụ sản xuất thể hiện trong các bảng mô tả sau được tạo ra theo cách tương tự như trong phương pháp mô tả trong ví dụ sản xuất bất kỳ nêu trên. Các bảng mô tả sau thể hiện công thức cầu trúc, dữ liệu hóa lý và phương pháp sản xuất của các hợp chất trong ví dụ sản xuất.

Bảng 3

Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
1	* 	5	* 2HCl 
2	* 	6	* 2HCl 
3	* 	7(1)	#1 
4	* 2HCl 	7(2)	#1 2HCl 

Bảng 4

Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
8	*	12	*
9	* 2HCl	13	*
10	* 2HCl	14	*
11	*	15	*

Bảng 5

Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
16	*	20	#2
17	*	21	#1
18	*	22	*
19	*	23	*

Bảng 6

Ví dụ	Công thức	Ví dụ	Công thức
24	*	26	*
25	*	27	* 2HCl

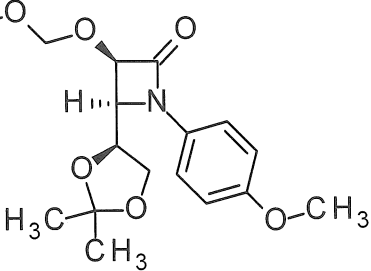
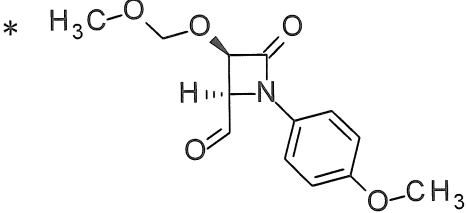
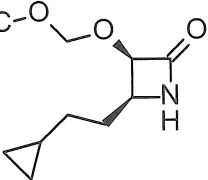
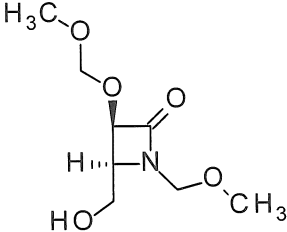
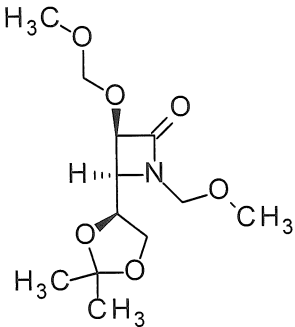
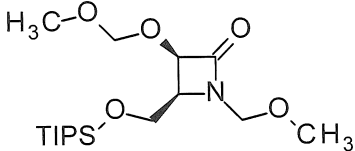
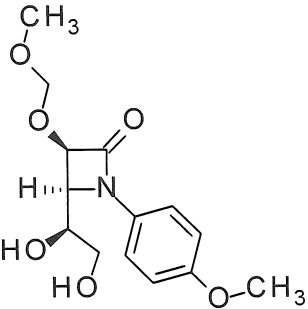
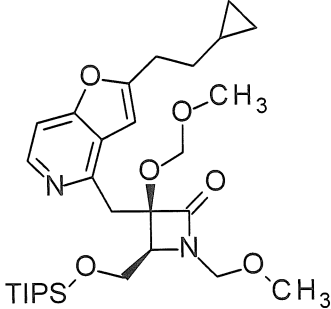
Bảng 7

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
1	-	ESI+ : 379,3 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,06 - 0,10 (2 H, m) 0,43 - 0,48 (2 H, m) 0,74 - 0,85 (1 H, m) 1,20 (3 H, t, <i>J</i> =7,4 Hz) 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,4, 7,4 Hz) 2,44 - 2,55 (3 H, m) 2,92 (2 H, t, <i>J</i> =7,4 Hz) 3,11 (1 H, dd, <i>J</i> =11,3, 2,3 Hz) 3,22 (1 H, dd, <i>J</i> =14,7, 2,5 Hz) 3,45 (2 H, s) 6,74 (1 H, d, <i>J</i> =1,2 Hz) 7,38 (1 H, dd, <i>J</i> =5,9, 0,8 Hz) 8,29 (1 H, d, <i>J</i> =5,9 Hz)
2	-	ESI+ : 365,2 ¹ H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,06 - 0,11 (2 H, m), 0,43 - 0,48 (2 H, m), 0,75 - 0,84 (1 H, m), 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,2, 7,2 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,54 (1 H, dd, <i>J</i> =14,4, 11,0 Hz), 2,89 - 2,94 (2 H, m), 3,09 - 3,19 (2 H, m), 3,45 (2 H, s), 6,74 (1 H, d, <i>J</i> =0,8 Hz), 7,38 (1 H, dd, <i>J</i> =5,7, 0,8 Hz), 8,29 (1 H, d, <i>J</i> =5,7 Hz)
3	-	ESI+ : 393,2
4	-	ESI+ : 405,2
5	-	ESI+ : 379,2
6	-	ESI+ : 364,2
7(1)	-	ESI+ : 383,1
7(2)	-	ESI+ : 401,1, 403,1
8	-	ESI+ : 369,1
9	-	ESI+ : 367,2
10	-	ESI+ : 367,2
11	1	ESI+ : 419,1
12	1	ESI+ : 405,1
13	1	ESI+ : 393,2
14	1	ESI+ : 387,3
15	1	ESI+ : 387,3

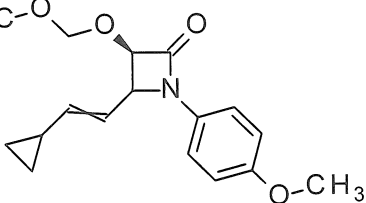
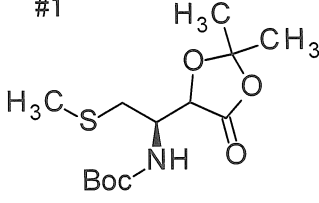
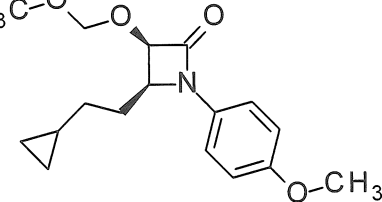
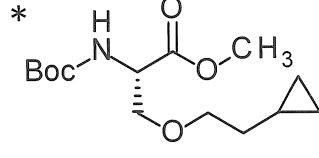
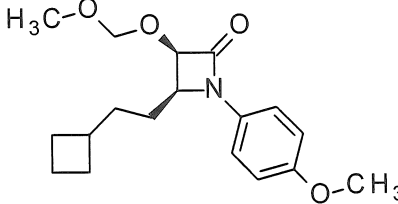
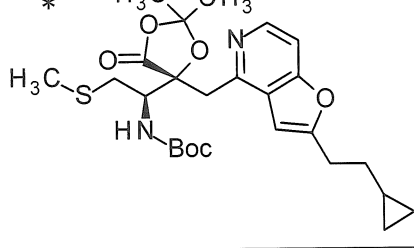
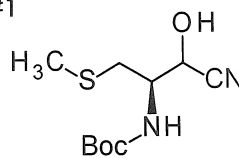
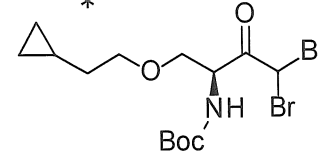
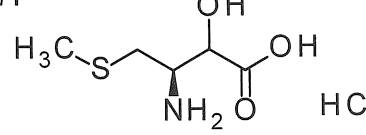
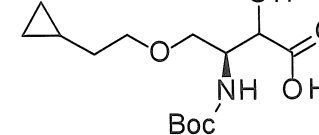
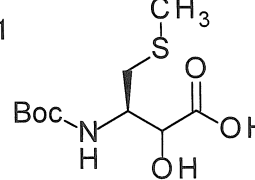
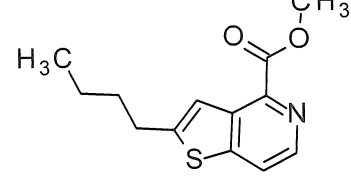
Bảng 8

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
16	1	ESI+ : 373,2 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) : δ ppm -0,02 - 0,03 (2 H, m), 0,06 - 0,11 (2 H, m), 0,35 - 0,41 (2 H, m), 0,43 - 0,49 (2 H, m), 0,55 - 0,66 (1 H, m), 0,74 - 0,85 (1 H, m), 1,15 - 1,25 (1 H, m), 1,39 (1 H, dddd, <i>J</i> =13,5, 11,2, 6,7, 4,7 Hz), 1,54 - 1,63 (1 H, m), 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,1, 7,1 Hz), 2,01 (1 H, dddd, <i>J</i> =14,4, 11,1, 6,3, 3,2 Hz), 2,88 - 2,94 (2 H, m), 2,96 (1 H, dd, <i>J</i> =9,3, 3,1 Hz), 3,40, 3,43 (2 H, ABq, <i>J</i> =14,1 Hz) 6,73 (1 H, d, <i>J</i> =1,1 Hz), 7,37 (1 H, dd, <i>J</i> =5,7, 1,0 Hz), 8,28 (1 H, d, <i>J</i> =5,7 Hz)
17	2	APCI/ESI+ : 389,2
18	2	ESI+ : 403,4
19	2	ESI+ : 397,1
20	2	ESI+ : 381,2
21	2	ESI+ : 367,2
22	2	ESI+ : 365,1
23	3	ESI+ : 419,3
24	3	ESI+ : 407,2
25	3	ESI+ : 405,3
26	8	ESI+ : 367,2 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,98 (3 H, t, <i>J</i> =7,3 Hz) 1,40 - 1,51 (2 H, m) 1,72 - 1,81 (2 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,46 (3 H, s) 2,53 (1 H, dd, <i>J</i> =14,9, 11,6 Hz) 2,80 - 2,86 (2 H, m) 3,09 - 3,16 (2 H, m) 3,40 (2 H, s) 6,69 - 6,71 (1 H, m) 8,11 (1 H, d, <i>J</i> =0,7 Hz)
27	9	ESI+ : 365,2

Bảng 9

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
1	* 	5	* 
2	* 	6	* 
3	* 	7	* 
4	* 	8	* 

Bảng 10

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
9	#1 	15	#1 
10	* 	16	* 
11	* 	17	* 
12	#1 	18	* 
13	#1 	19	#1 
14	#1 	20	

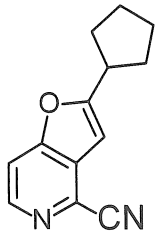
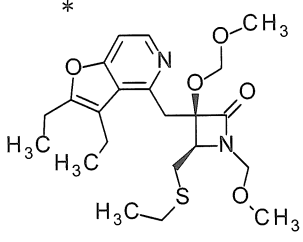
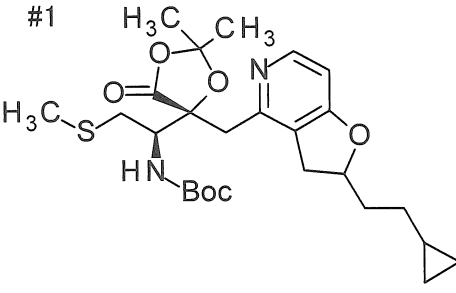
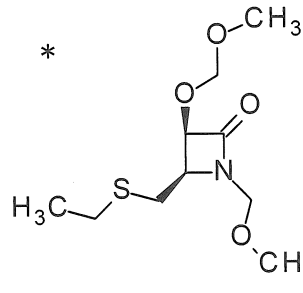
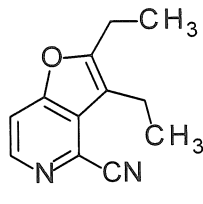
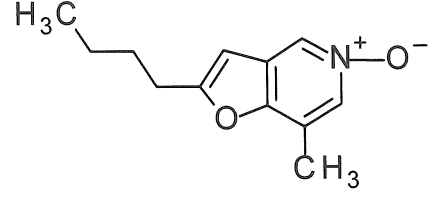
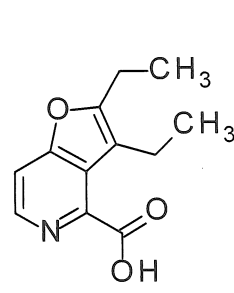
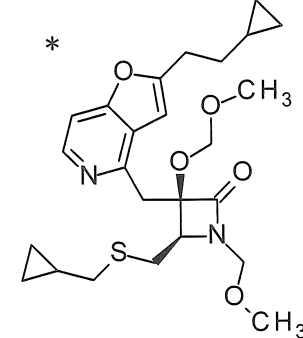
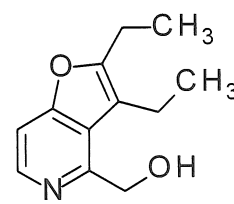
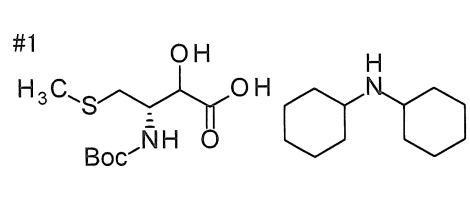
Bảng 11

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
21	#2	25	*
22	*	26	*
23	*	27	
24	*	28	

Bảng 12

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
29		34	
30		35	
31		36	
32		37	
33		38	

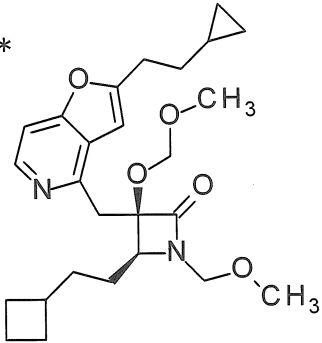
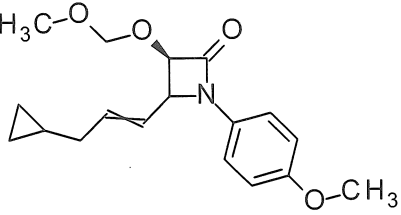
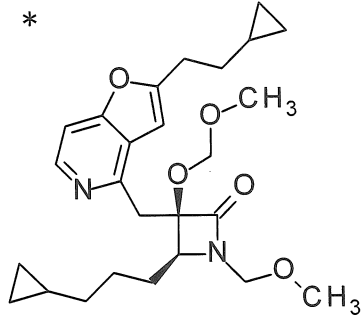
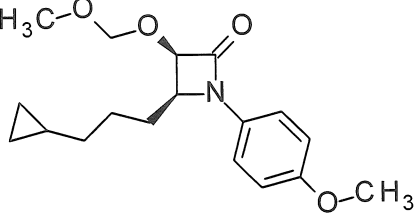
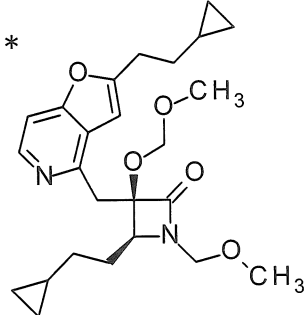
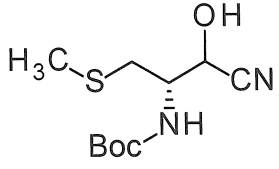
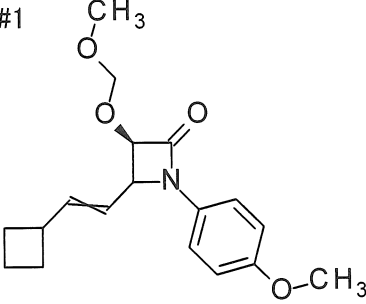
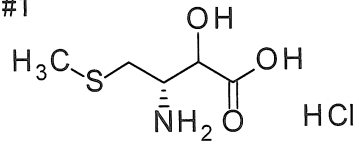
Bảng 13

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
39		44	
40		45	
41		46	
42		47	
43		48	

Bảng 14

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
49	#1	54	*
50	*	55	*
51	*	56	*
52	*	57	*
53	*	58	*

Bảng 15

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
59	* 	63	#1 
60	* 	64	* 
61	* 	65	#1 
62	#1 	66	#1 

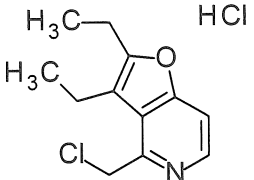
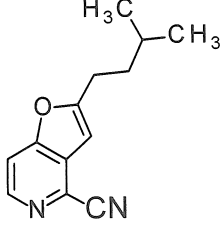
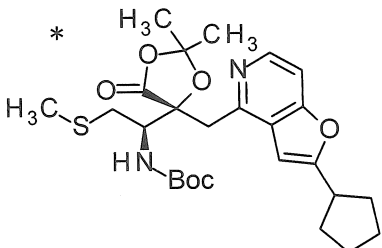
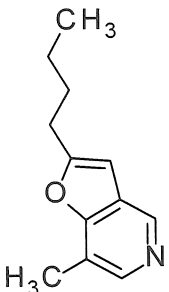
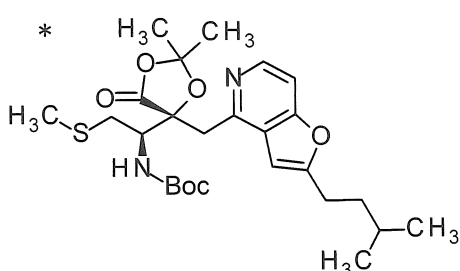
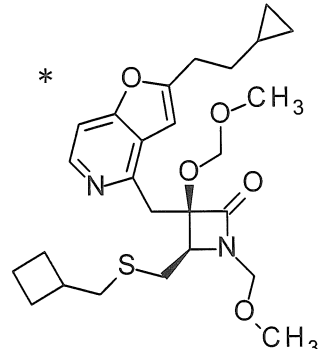
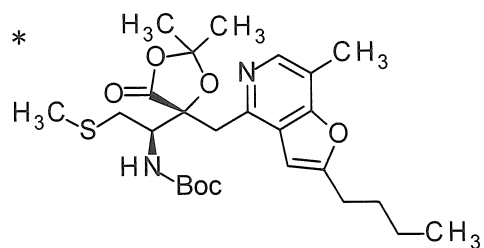
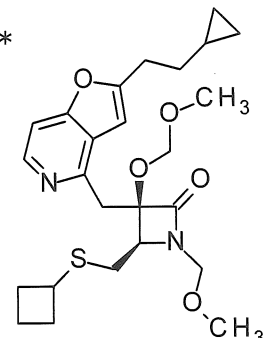
Bảng 16

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
67	#1 	72	*
68	#1 	73	#1
69	* 	74	*
70	* 	75	*
71	* 	76	*

Bảng 17

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
77	*	82	
78	*	83	
79		84	HCl
80		85	HCl
81		86	HCl

Bảng 18

Ví dụ sản xuất	Công thức	Ví dụ sản xuất	Công thức
87		91	
88		92	
89		93	
90		94	

Bảng 19

Ví dụ sản xuất	Tổng hợp sản xuất	Dữ liệu
1	-	ESI+ : 338,2
2	-	ESI+ : 200,1
3	-	ESI+ : 298,2 [M+Na] ⁺
4	-	ESI+ : 298,2
5	-	CI+ : 266,1
6	-	ESI+ : 206,1
7	-	ESI+ : 384,3 [M+Na] ⁺
8	-	ESI+ : 561,3
9	-	ESI+ : 304,1
10	-	ESI+ : 306,2
11	-	ESI+ : 320,3
12	-	ESI+ : 269,0 [M+Na] ⁺
13	-	ESI+ : 165,9
14	-	ESI+ : 288,1 [M+Na] ⁺
15	-	ESI+ : 328,1 [M+Na] ⁺
16	-	ESI+ : 288,1
17	-	ESI+ : 505,4
18	-	ESI+ : 450,0, 451,9, 454,0 [M+Na] ⁺
19	-	ESI- : 302,1
20	-	ESI+ : 250,2
21	-	ESI+ : 521,2
22	-	ESI+ : 537,3
23	-	ESI+ : 405,1
24	-	ESI+ : 483,1
25	-	ESI+ : 463,2
26	-	ESI+ : 449,3
27	-	CI+ : 167,2
28	-	ESI+ : 188,1
29	-	ESI+ : 204,0
30	-	ESI+ : 213,1

Bảng 20

Ví dụ sản xuất	Tổng hợp sản xuất	Dữ liệu
31	-	ESI+ : 218,1
32	-	ESI+ : 265,0, 267,0
33	-	ESI+ : 247,0
34	-	ESI+ : 447,3
35	-	ESI+ : 401,4
36	-	ESI+ : 222,1
37	-	ESI+ : 240,1, 242,1
38	-	ESI+ : 509,2
39	-	ESI+ : 213,1
40	-	ESI+ : 507,3
41	-	ESI+ : 201,0
42	-	ESI+ : 220,1
43	-	ESI+ : 206,1
44	-	ESI+ : 437,4
45	-	ESI+ : 272,1 [M+Na] ⁺
46	-	ESI+ : 206,1
47	-	ESI+ : 475,2
48	-	ESI+ : 288,1 [M+Na] ⁺
49	-	ESI+ : 328,1 [M+Na] ⁺
50	-	ESI+ : 505,3
51	1	ESI+ : 258,1
52	1	ESI+ : 258,2
53	1	ESI+ : 244,2
54	2	ESI+ : 232,2
55	2	ESI+ : 214,1
56	2	ESI+ : 214,1
57	4	ESI+ : 236,0
58	5	ESI+ : 204,1
59	8	ESI+ : 457,4
60	8	ESI+ : 457,4

Bảng 21

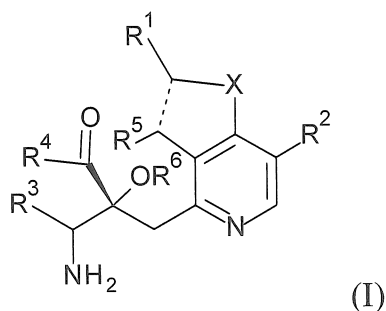
Ví dụ sản xuất	Tổng hợp sản xuất	Dữ liệu
61	8	ESI+ : 443,3
62	9	ESI+ : 318,2
63	9	ESI+ : 318,2
64	10	ESI+ : 320,2
65	12	ESI+ : 269,1 [M+Na] ⁺
66	13	ESI+ : 166,0
67	15	ESI+ : 330,1
68	15	ESI+ : 366,2 [M+Na] ⁺
69	16	ESI+ : 296,2 [M+Na] ⁺
70	17	ESI+ : 529,5
71	17	ESI+ : 543,3
72	18	ESI+ : 436,0, 438,0, 440,0 [M+Na] ⁺
73	19	ESI+ : 290,1
74	24	ESI+ : 306,0 [M+Na] ⁺
75	26	ESI+ : 489,2
76	26	ESI+ : 477,2
77	26	ESI+ : 463,2
78	26	ESI+ : 463,2
79	29	ESI+ : 255,9, 257,9
80	30	ESI+ : 215,0
81	31	ESI+ : 218,1
82	31	ESI+ : 220,2
83	31	ESI+ : 220,2
84	37	APCI/ESI+ : 238,1
85	37	ESI+ : 236,1, 238,1
86	37	ESI+ : 238,1, 240,1
87	37	ESI+ : 224,1, 226,1
88	38	ESI+ : 505,4
89	38	ESI+ : 507,5
90	38	ESI+ : 507,4
91	39	ESI+ : 215,1
92	39	ESI+ : 190,1
93	47	ESI+ : 489,2
94	47	ESI+ : 475,2

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế chống lại P-LAP, tức là, enzym làm thoái biến AVP, và duy trì và/hoặc làm tăng mức nồng độ AVP nội sinh để làm giảm sự sản xuất nước tiểu. Hợp chất như vậy kỳ vọng được sử dụng làm tác nhân để điều trị chứng tiểu đêm, và cũng kỳ vọng được sử dụng làm tác nhân để điều trị sự rối loạn tiểu tiện khác bất kỳ hoặc chứng đa niệu liên quan đến mức nồng độ AVP giảm, như chứng đái rắt, chứng són tiểu, và chứng tiểu đêm ban đêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó:

X là O hoặc S;

đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R¹ là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thể được chọn từ nhóm G¹, xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thể được chọn từ nhóm G², hoặc -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thể được chọn từ nhóm G²);

R² và R⁵ là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp hoặc xycloalkyl;

R³ là -alkylen thấp-X³-alkyl thấp, -alkylen thấp-X³-alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thể được chọn từ nhóm G²), -alkylen thấp-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thể được chọn từ nhóm G²), hoặc -alkylen thấp-X³-(xycloalkyl tùy ý có từ một đến năm phần tử thể được chọn từ nhóm G²);

X³ là O hoặc S(O)_n, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁴ là OH, NH₂, hoặc -O-alkyl thấp và R⁶ là H; hoặc R⁴ và R⁶ được liên kết với nhau, cùng với -C(=O)-C-O- mà chúng gắn vào, tạo ra 2,2-di(alkyl thấp)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diyl;

nhóm G¹ gồm có halogen, OH, -O-alkyl thấp, -S-alkyl thấp, và -O-(halogenoalkyl thấp); và

nhóm G² gồm có alkyl thấp, halogen, halogenoalkyl thấp, OH, -O-alkyl thấp, -S-alkyl thấp, và -O-halogenoalkyl thấp.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^4 là OH, NH_2 , hoặc -O-alkyl thấp và R^6 là H.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; hoặc X là S, và đường chấm chấm là liên kết đôi.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 3, trong đó:

R^1 là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, và -O-alkyl thấp; xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp; hoặc -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp);

R^3 là -alkylen thấp- X^3 -alkyl thấp, -alkylen thấp- X^3 -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp), -alkylen thấp-(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp), hoặc -alkylen thấp- X^3 -(xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng từ một đến hai alkyl thấp); and

R^2 và R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 4, trong đó:

R^1 là alkyl thấp tùy ý có từ một đến bốn phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen và OH; xycloalkyl; hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl; và

R^3 là -alkylen thấp- $S(O)_n$ -alkyl thấp, -alkylen thấp-O-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-S-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-S-xycloalkyl.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 5, trong đó R^1 là alkyl thấp, xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl; R^3 là -alkylen thấp-S-alkyl thấp, -alkylen thấp-O-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-S-alkylen thấp-xycloalkyl, -alkylen thấp-xycloalkyl, hoặc -alkylen thấp-S-xycloalkyl; R^2 là H hoặc alkyl thấp; R^5 là H; và R^4 là OH.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 6, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đôi; R^1 là alkyl thấp, hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl; và R^3 là -alkylen thấp-S-alkyl thấp, hoặc -alkylen thấp-xycloalkyl.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2, trong đó X là O, và đường chấm chấm là liên kết đôi.
9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau, hoặc muối của chúng:

axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]-metyl}-4-(etylsulfanyl)-2-hydroxybutanoic,

axit (2R,3S)-3-amino-5-xyclopropyl-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxypentanoic,

axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo-[3,2-c]pyridin-4-yl]-metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic, và

axit (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butyl-7-metylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)metyl]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic.
10. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1.
11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 và tá dược.
12. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-4-(etylsulfanyl)-2-hydroxybutanoic.
13. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit (2R,3S)-3-amino-5-xyclopropyl-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxypentanoic.
14. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic.
15. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butyl-7-metylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)metyl]-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic.
16. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9.
17. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là hợp chất hoặc

muối của nó theo điểm 9.

18. Hợp chất axit (2R,3R)-3-amino-2-{[2-(2-xyclopropyletyl)furo[3,2-c]pyridin-4-yl]metyl}-2-hydroxy-4-(metylsulfanyl)butanoic.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này ở dạng tinh thể có các đỉnh tại góc 2θ ($^{\circ}$) 6,5, 8,6, 12,3, 14,1, 14,7, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,6, 20,7, 22,7 và 24,8 trên phổ nhiễu xạ bột tia X sử dụng đồng ở dạng ống.