



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

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

(11)



1-0041347

(51)<sup>2020.01</sup> C07D 213/65; C07D 413/14; A61K (13) B  
31/444; A61K 31/4545; A61K 31/4709;  
A61K 31/50; A61K 31/501; A61K  
31/5377; A61K 31/538; A61P 13/00;  
A61P 17/00; A61P 19/02; A61P 25/04;  
A61P 27/00; A61P 29/00; A61P 3/00;  
A61P 35/00; A61P 43/00; C07D 237/08;  
C07D 237/14; C07D 401/04; C07D  
401/14; C07D 413/04; A61K 31/4418;  
A61K 31/4439

(21) 1-2021-00872

(22) 26/07/2019

(86) PCT/JP2019/029366 26/07/2019

(87) WO2020/022470 30/01/2020

(30) 2018-141254 27/07/2018 JP

(45) 25/10/2024 439

(43) 25/05/2021 398

(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

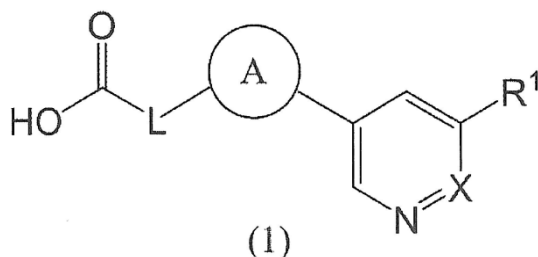
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan

(72) TAKAHASHI, Taichi (JP); TAKAMATSU, Hisayuki (JP); IJIMA, Daisuke (JP);  
TAKEDA, Shuzo (JP).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ 3, 5 VÀ PYRIDAZIN ĐƯỢC THẾ Ở  
VỊ TRÍ 3, 5 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế Autotaxin (ATX) rất tốt và có ích để  
điều trị dự phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến ATX. Hợp chất axit carboxylic được  
biểu diễn bởi công thức (1) dưới đây hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng:



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược  
phẩm chứa hợp chất axit carboxylic.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyridin được thế ở vị trí 3,5 và pyridazin được thế ở vị trí 3,5 mới hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng, có tác dụng ức chế autotoxin và có hiệu quả để điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh gây ra bởi autotoxin ở động vật có vú, bao gồm cả người.

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

Autotoxin (sau đây đôi khi được gọi là ATX) được phân lập từ phân môi trường nuôi cấy nổi lên trên của dòng tế bào melanin ác tính ở người A2058 và được xác định là yếu tố kích thích di chuyển tế bào. ATX còn được gọi là lysophospholipaza D (lysophospholipase D; sau đây được gọi là lysoPLD) được tiết ra và ENPP2 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2), và chủ yếu tạo ra hoạt tính lysoPLD. Nó thủy phân lysophosphatidylcholin (lysophosphatidylcholin, LPC) và tạo ra axit lysophosphatidic (sau đây được gọi là LPA) là chất trung gian lipid có các hoạt tính sinh lý học khác nhau.

LPA được tạo ra bởi ATX gắn kết với thụ thể kết hợp protein G (G-protein-coupled receptor, GPCR) và truyền nội bào các tín hiệu, bằng cách đó các tác động sinh lý khác nhau được thể hiện. Là thụ thể LPA, 6 loại kiểu phụ từ LPA1 đến LPA6 đã được biết đến. Các kiểu phụ thụ thể LPA được phân bố khắp mọi nơi trong cơ thể, ở các mô khác nhau sẽ được tập trung phụ thuộc vào các kiểu phụ này, và các kiểu phụ thụ thể khác nhau liên quan đến các chức năng sinh học tương ứng phụ thuộc vào mô. Thụ thể LPA được phân loại thành hai họ phụ. LPA1 đến LPA3 được phân loại thành họ gen biệt hóa nội mô (endothelial differentiation gen, Edg). LPA4 đến LPA6 là các thụ thể LPA không phải họ Edg, và là các thụ thể tương tự với họ thụ thể purinergic (các tài liệu phi sáng chế 1 và 2). LPA có liên quan về mặt sinh lý (cả duy trì cân bằng nội môi và bệnh lý) đến nhiều hiện tượng của cuộc sống thông qua các thụ thể LPA này.

Mặt khác, liên quan đến các bệnh, đã làm rõ được rằng con đường tín hiệu nội bào thông qua ATX và các thụ thể LPA có liên quan đến các caxinom khác nhau và các bệnh viêm khác nhau. Cụ thể, nó liên quan đến các bệnh khác nhau bao gồm bệnh ung thư, u, tân tạo, các caxinom khác nhau như u melanin ác tính, u não, u nguyên bào thần

kinh, u nguyên bào đệm đa dạng, u lympho Hodgkin dương tính EBV, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u phổi, u vú, u buồng trứng, u tụy, tạo u trong biểu mô tuyến tiền liệt, u tuyến tiền liệt, u tuyến giáp, u lympho dạng nang, u gan, caxinom tế bào thận và bệnh tương tự, các bệnh xơ hóa khác như xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận đái tháo đường, bệnh vữa xơ động mạch và bệnh tương tự, các bệnh viêm khác như bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD), bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp biến dạng, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), bệnh gan béo không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, chứng đau bệnh lý thần kinh, 0 và bệnh tương tự, các bệnh về mắt như chứng tăng nhãn áp và bệnh tương tự, các bệnh tiết niệu như chứng phì đại tuyến tiền liệt và bệnh tương tự, và các bệnh tương tự (các tài liệu phi sáng chế 2 - 13).

Hơn nữa, đã làm rõ được rằng con đường tín hiệu nội bào thông qua ATX và các thụ thể LPA liên quan đến các bệnh xơ hóa khác nhau.

Về sự liên quan đến các bệnh nêu trên, đối với bệnh xơ hóa phổi đã chứng minh được rằng nồng độ LPA tăng trong dịch rửa phế nang của các bệnh nhân xơ hóa phổi tự phát và nồng độ ATX tăng trong mô phổi của mô hình bệnh xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin. Hơn nữa, đã chứng minh được rằng tiến triển của bệnh xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin và tử vong được ngăn chặn rõ rệt ở chuột thiếu hụt LPA1 (các tài liệu phi sáng chế 14 và 15).

Đối với bệnh xơ hóa gan, đã chứng minh được rằng LPA thúc đẩy sự co và sự tăng trưởng của các tế bào hình sao ở gan đóng vai trò quan trọng trong bệnh xơ hóa gan, do vậy ngăn chặn sự chết tế bào theo chương trình, và hoạt tính autotaxin trong huyết thanh và các mức LPA trong huyết tương được thúc đẩy cùng với sự tiến triển của bệnh xơ hóa gan ở các bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính (các tài liệu phi sáng chế 16 - 18).

Đối với bệnh xơ hóa thận, đã chứng minh được rằng sự sản sinh LPA và sự biểu hiện LPA1 được thúc đẩy trong mô hình thất niệu quản bên, chuột thiếu hụt LPA1 thể hiện tính kháng với sự xơ hóa, và các chất đối kháng thụ thể LPA ngăn chặn sự tiến triển của quá trình xơ hóa (tài liệu phi sáng chế 19).

Đối với bệnh cứng bì, sự biểu hiện của ATX được thúc đẩy ở da của các bệnh

nhân mắc bệnh cứng bì. Hơn nữa, ở các mô hình bệnh cứng bì gây ra bởi bleomycin, đã chứng minh được rằng sự biểu hiện ATX ở da được thúc đẩy, và các chất ức chế ATX ức chế sự sản sinh IL-6 và sự thâm nhiễm tế bào dương tính CD3 ở da, và ngăn chặn xơ cứng da và sự sản sinh hydroxyprolin (tài liệu phi sáng chế 20).

Đối với rối loạn bài tiết nước tiểu trong chứng phì đại tuyến tiền liệt là một trong số các bệnh tiết niệu, đã chứng minh được rằng sự co niệu đạo gây ra bởi tác dụng của LPA lên đường tiết niệu đã phân lập của chuột. Hơn nữa, đã chứng minh được rằng áp lực niệu đạo có thể được giảm xuống bằng cách sử dụng chất ức chế ATX ở chuột (tài liệu phi sáng chế 21).

Đối với chứng tăng nhãn áp, đã chứng minh được rằng nồng độ ATX và nồng độ LPA tăng trong thủy dịch của các bệnh nhân tương ứng có chứng tăng nhãn áp áp lực nội nhãn bình thường, chứng tăng nhãn áp góc mở nguyên phát, chứng tăng nhãn áp góc mở thứ phát và chứng tăng nhãn áp tách lớp, và rằng mỗi yếu tố trong số nồng độ LPA, nồng độ ATX và hoạt tính lysoPLD tương quan thuận với áp lực nội nhãn. Hơn nữa, đã chứng minh được rằng chất ức chế ATX làm giảm áp lực nội nhãn trong thử nghiệm áp lực nội nhãn ở thỏ (thỏ Dutch belted rabbit) (các tài liệu phi sáng chế 22 và 23).

Đối với chứng chứng đau bệnh lý thần kinh, đã chứng minh được rằng việc sử dụng LPA ở cột sống và nội tủy mạc ở chuột nhất gây ra đáp ứng tăng cảm đau và loạn cảm đau (tài liệu phi sáng chế 24). Hơn nữa, đã chứng minh được rằng chất ức chế ATX thể hiện tác dụng giảm đau và tác dụng chống loạn cảm đau ở mô hình tổn thương co thắt mạn tính (chronic constriction injury, CCI) ở chuột (tài liệu phi sáng chế 25).

Đối với COPD, chất ức chế ATX ức chế sự biểu hiện gen của CCL2, SSA3, TIMP1, SLC26A4, LCN2, MMP12 trong phổi ở mô hình COPD ở chuột nhất tiếp xúc với khói thuốc lá (các tài liệu sáng chế 6 và 7).

Đối với các bệnh viêm như NASH, NAFLD và bệnh tương tự, đã chứng minh được rằng nồng độ ATX trong huyết thanh tăng ở các bệnh nhân bị xơ gan, và nồng độ ATX trong huyết thanh tương quan thuận với giai đoạn Child-Pugh và điểm MELD (tài liệu phi sáng chế 26). Ở mô hình STAM-NASH trên chuột nhất mà việc sử dụng streptozotoxin (STZ) được phối hợp với chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao, hơn nữa, chất ức chế ATX đã cải thiện điểm NAS bằng tác dụng chống viêm và tác dụng ngăn chặn lên sự phì đại bóng của các tế bào gan. Còn chứng minh được rằng các chất ức chế



ATX ngăn chặn sự xơ hóa gan ở mô hình NASH trên chuột nhắt ở chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao thiếu hụt cholin (cholin-deficient high-fat diet, CDAHFD) (tài liệu phi sáng chế 27).

Đối với bệnh viêm đa khớp dạng thấp, đã chứng minh được rằng nồng độ ATX làm tăng các tế bào hoạt dịch kiểu nguyên bào sợi (fibroblast-like synoviocyte, SFC) của các bệnh nhân viêm đa khớp dạng thấp (tài liệu phi sáng chế 28). Còn chứng minh được rằng nồng độ ATX của màng hoạt dịch tăng (tài liệu phi sáng chế 5) ở mô hình bệnh viêm khớp gây ra bởi collagen, và các chất ức chế ATX cải thiện điểm bệnh học viêm khớp (tài liệu phi sáng chế 29).

Đối với bệnh viêm khớp biến dạng, đã chứng minh được rằng nồng độ ATX tăng trong dịch hoạt dịch của các bệnh nhân có bệnh viêm khớp biến dạng. Còn chứng minh được rằng chỉ số viêm xương khớp Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) tương quan thuận với nồng độ ATX của dịch hoạt dịch (tài liệu phi sáng chế 30). Hơn nữa, đã chứng minh được rằng các chất ức chế ATX ngăn chặn đau trong mô hình bệnh viêm khớp biến dạng gây ra bởi monoiodoacetat (tài liệu phi sáng chế 31).

Để làm các chất ức chế ATX, chất tương tự lipid cụ thể (tài liệu phi sáng chế 32), dẫn xuất tetrahydrocarbolin (tài liệu sáng chế 1), hợp chất 1H-indol (tài liệu sáng chế 2), dẫn xuất piperidin hoặc piperazin (tài liệu sáng chế 3), dẫn xuất pyridazin (tài liệu sáng chế 4) và các dẫn xuất 2-amino-pyridin và 2-amino-pyrimidin (tài liệu sáng chế 5) là đã biết. Chúng có các cấu trúc khác với cấu trúc của các dẫn xuất pyridin được thể ở vị trí 3,5 và pyridazin được thể ở vị trí 3,5 là các hợp chất của sáng chế.

Tài liệu trích dẫn:

Các tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO 2012/005227

Tài liệu sáng chế 2: WO 2012/024620

Tài liệu sáng chế 3: WO 2009/046841

Tài liệu sáng chế 4: WO 2013/061297

Tài liệu sáng chế 5: WO 2015/163435

Tài liệu sáng chế 6: WO 2014/139882

Tài liệu sáng chế 7: WO 2014/202458

Các tài liệu phi sáng chế:

- Tài liệu phi sáng chế 1: Choi et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50:157-186
- Tài liệu phi sáng chế 2: Houben et al., Cancer Metastasis Rev. 2011, 30(3-4):557-565
- Tài liệu phi sáng chế 3: Benesch et al., FEBS Lett, 2014; 588: 2712-2727
- Tài liệu phi sáng chế 4: Inoue et al., Mol Pain. 2008; 4:6
- Tài liệu phi sáng chế 5: Nikitopoulou et al., J Exp Med. 2012; 209(5):925-933
- Tài liệu phi sáng chế 6: Siess et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96(12):6931-6936
- Tài liệu phi sáng chế 7: Zhou et al., Cell Metab. 2011; 13(5):592-600
- Tài liệu phi sáng chế 8: Im et al., Clinical Lipidology 2015; 10(2):177-190
- Tài liệu phi sáng chế 9: Valdes-Rives et al., Mediators Inflamm. 2017; 2017:9173090
- Tài liệu phi sáng chế 10: D'Souza et al., Nutrients. 2018; 10(4):E399
- Tài liệu phi sáng chế 11: Kremer et al., Hepatology 2012; 56(4):1391-1400
- Tài liệu phi sáng chế 12: Hegade et al., Frontline Gastroenterol. 2016; 7(3):158-166
- Tài liệu phi sáng chế 13: Chu et al., Int J Clin Exp Med. 2015; 8(10):17117-17122
- Tài liệu phi sáng chế 14: Tager et al., Nat Med. 2008; 14(1):45-54
- Tài liệu phi sáng chế 15: Oikonomou et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2012; 47(5):566-574
- Tài liệu phi sáng chế 16: Ikeda et al., Biochem Biophys Res Commun. 1998; 248(2):436-440
- Tài liệu phi sáng chế 17: Yanase et al., Biochem Biophys Res Commun. 2000; 277(1):72-78
- Tài liệu phi sáng chế 18: Ikeda et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003; 285(5):G880-G886
- Tài liệu phi sáng chế 19: Pradere et al., J Am Soc Nephrol. 2007; 18(12):3110-3118

Tài liệu phi sáng chế 20: Castelino et al., Arthritis Rheumatol. 2016; 68(12):2964-2974

Tài liệu phi sáng chế 21: Saga et al., PLoS One 2014; 9(4):e93230

Tài liệu phi sáng chế 22: Honjo et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59(2):693-701

Tài liệu phi sáng chế 23: Iyer et al., PLoS One. 2012; 7(8):e42627

Tài liệu phi sáng chế 24: Inoue et al., Nat Med. 2004; 10(7):712-718

Tài liệu phi sáng chế 25: Kakiuchi et al., Mol Pain. 2011; 7:33

Tài liệu phi sáng chế 26: Pleli, PLoS One. 2014; 9(7):e103532

Tài liệu phi sáng chế 27: Bain, J Pharmacol Exp Ther. 2017; 360(1):1-13

Tài liệu phi sáng chế 28: Kehlen et al., Clin Exp Immunol, 2001; 123(1):147-154

Tài liệu phi sáng chế 29: Nikitopoulou et al., PLoS One 2013; 8(7):e70941

Tài liệu phi sáng chế 30: Mabey et al., Clin Chim Acta. 2015; 444 72-77

Tài liệu phi sáng chế 31: Thirunavukkarasu et al., Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25(6):935-942

Tài liệu phi sáng chế 32: Peng et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17:1634-1640

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

Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế:

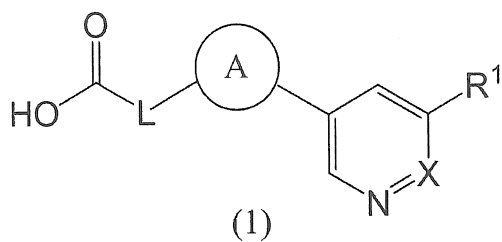
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế ATX tốt hơn và có ích để điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến ATX.

Các biện pháp để giải quyết các vấn đề:

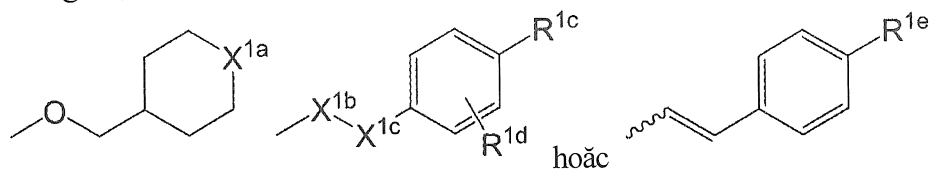
Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu nhằm cố gắng giải quyết các vấn đề nêu trên và phát hiện hợp chất ức chế ATX và phát hiện ra rằng thuốc điều trị dự phòng hoặc trị liệu bệnh liên quan đến ATX có thể được tạo ra, dẫn đến việc hoàn thành sáng chế.

Nghĩa là, ý chính của sáng chế đề cập đến các mục [1] - [24] sau đây nhưng không bị giới hạn ở các mục này.

[1] Hợp chất axit carboxylic được biểu diễn bởi công thức (1) dưới đây hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng (đôi khi được gọi tắt là “hợp chất (1)” trong bản mô tả này)



trong đó,  $R^1$  là



trong đó  $X^{1a}$  là  $-C(R^{1a})_2-$  trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen hoặc  $-NR^{1b}-$  trong đó  $R^{1b}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,

$X^{1b}$  và  $X^{1c}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là  $-O-$  hoặc  $-CH_2-$  với điều kiện  $X^{1b}$  và  $X^{1c}$  không đồng thời là  $-O-$ ,

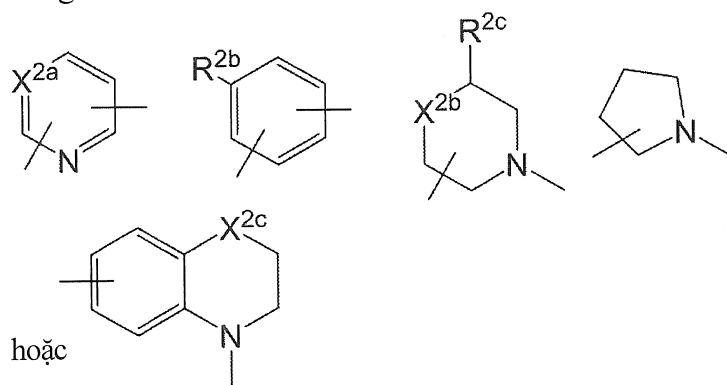
$R^{1c}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio,

$R^{1d}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, và

$R^{1e}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy,

$X$  là  $-N=$  hoặc  $-CH=$ ,

vòng A là



trong đó  $X^{2a}$  là  $-N=$  hoặc  $-CR^{2a}=$  trong đó  $R^{2a}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

$R^{2b}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

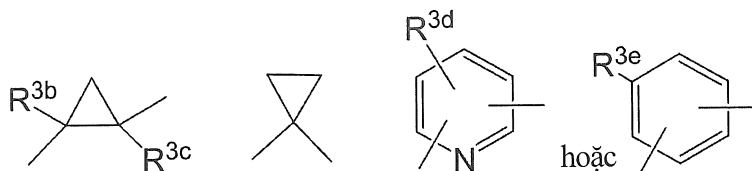
$R^{2c}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,

$X^{2b}$  là  $-O-$ ,  $-NR^{2d}-$  trong đó  $R^{2d}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $-CHR^{2e}-$

trong đó  $R^{2c}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,

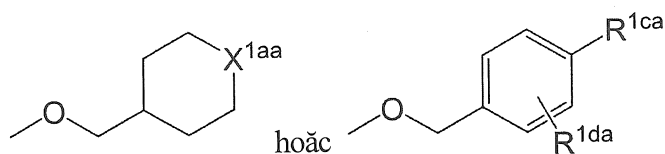
$X^{2c}$  là  $-(CH_2)_{n'}$ - trong đó  $n'$  bằng 0 hoặc 1 hoặc -O-,

L là  $-(CHR^{3a})_n$ - trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, nhiều ký hiệu  $R^{3a}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}$ - trong đó  $m$  và  $m'$  là giống hoặc khác nhau và mỗi giá trị là 0, 1 hoặc 2,  $C_2$ - $C_3$  alkenylen,



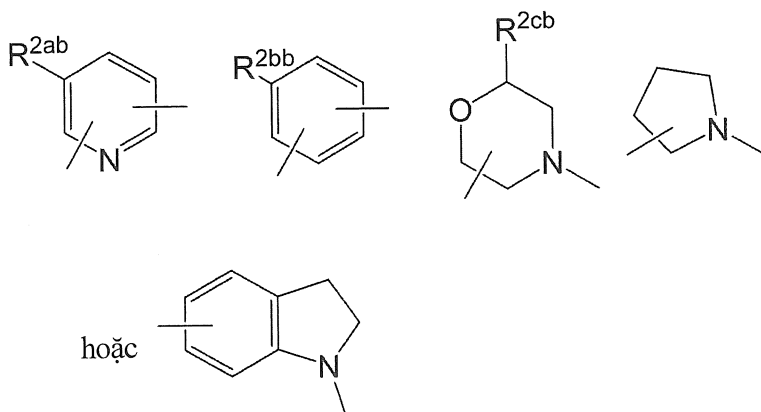
trong đó  $R^{3b}$  và  $R^{3c}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $R^{3d}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $R^{3e}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl.

[2] Hợp chất axit carboxylic theo mục [1] nêu trên, trong đó  $R^1$  là



trong đó  $X^{1aa}$  là  $-C(R^{1aa})_2$ - trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen, hoặc  $-NR^{1ba}$ - trong đó  $R^{1ba}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $R^{1ca}$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio, và  $R^{1da}$  là nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

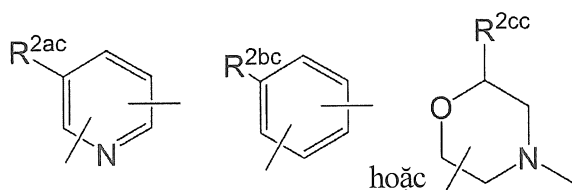
[3] Hợp chất axit carboxylic theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó vòng A là:



trong đó  $R^{2ab}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $R^{2bb}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, và  $R^{2cb}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc muối

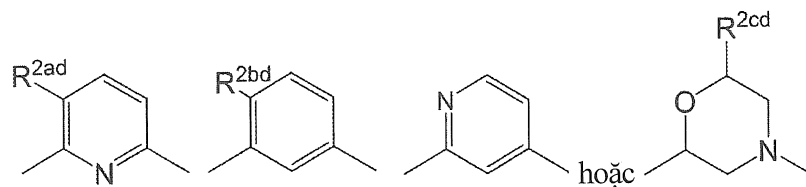
chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[4] Hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] nêu trên, trong đó vòng A là:



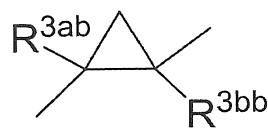
trong đó R<sup>2ac</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, R<sup>2bc</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và R<sup>2cc</sup> là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[5] Hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó vòng A là:



trong đó R<sup>2ad</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, R<sup>2bd</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và R<sup>2cd</sup> là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[6] Hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên, trong đó L là -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- trong đó n bằng 1 hoặc 2 hoặc



trong đó R<sup>3ab</sup> và R<sup>3bb</sup> là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[7] Hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, trong đó X là -N=, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[8] Hợp chất axit carboxylic theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng:

axit trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-

yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[2-etoxy-5-(6-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit 3-[(2S,6R)-6-metyl-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,  
 axit (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic, hoặc  
 axit (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic.

[9] Dược phẩm bao gồm hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] nêu trên, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng, và chất mang được dụng.

[10] Dược phẩm theo mục [9] nêu trên, sử dụng làm chất ức chế autotaxin.

[11] Dược phẩm theo mục [9] nêu trên, được sử dụng để điều trị hoặc điều trị dự phòng bệnh liên quan đến autotaxin.

[12] Dược phẩm theo mục [11] nêu trên, trong đó bệnh liên quan đến autotaxin là bệnh



ung thư hoặc u, bệnh xơ hóa, bệnh viêm, bệnh về mắt, bệnh tiết niệu, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II hoặc hội chứng mạch vành cấp tính.

[13] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó bệnh ung thư hoặc u là u melanin ác tính, u não, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào đệm đa dạng, u lympho Hodgkin dương tính EBV, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u phổi, u vú, u buồng trứng, u tụy, u trong biểu mô tuyến tiền liệt, u tuyến tiền liệt, u tuyến giáp, u lympho dạng nang, u gan hoặc caxinom tế bào thận.

[14] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó bệnh xơ hóa là bệnh xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận đái tháo đường hoặc bệnh vữa xơ động mạch.

[15] Dược phẩm theo mục [14] nêu trên, trong đó bệnh xơ hóa là bệnh xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan hoặc bệnh xơ hóa thận.

[16] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó bệnh viêm là bệnh hen, COPD, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp biến dạng, NASH, NAFLD, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, chứng đau bệnh lý thần kinh hoặc chứng ngứa.

[17] Dược phẩm theo mục [16] nêu trên, trong đó bệnh viêm là bệnh hen hoặc COPD.

[18] Dược phẩm theo mục [16] nêu trên, trong đó bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp hoặc bệnh viêm khớp biến dạng.

[19] Dược phẩm theo mục [16] nêu trên, trong đó bệnh viêm là NASH hoặc NAFLD.

[20] Dược phẩm theo mục [16] nêu trên, trong đó bệnh viêm là bệnh viêm ruột, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm ruột kết mạn loét.

[21] Dược phẩm theo mục [16] nêu trên, trong đó bệnh viêm là chứng đau bệnh lý thần kinh hoặc chứng ngứa.

[22] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó hội chứng mạch vành cấp tính là chứng đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim.

[23] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó bệnh về mắt là chứng tăng nhãn áp.

[24] Dược phẩm theo mục [12] nêu trên, trong đó bệnh tiết niệu là chứng phì đại tuyến tiền liệt.

[25] Phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến autotaxin ở đối tượng thử nghiệm bao gồm bước cho đối tượng thử nghiệm sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] nêu trên hoặc muối

chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

[26] Phương pháp theo mục [25] nêu trên, trong đó bệnh liên quan đến autotaxin là bệnh ung thư hoặc u, bệnh xơ hóa, bệnh viêm, bệnh về mắt, bệnh tiết niệu, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II hoặc hội chứng mạch vành cấp tính.

[27] Sử dụng hợp chất axit carboxylic theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] nêu trên hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng trong quá trình sản xuất chất để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến autotaxin.

[28] Sử dụng theo mục [27] nêu trên, trong đó bệnh liên quan đến autotaxin là bệnh ung thư hoặc u, bệnh xơ hóa, bệnh viêm, bệnh về mắt, bệnh tiết niệu, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II hoặc hội chứng mạch vành cấp tính.

Hiệu quả của sáng chế:

Hợp chất của sáng chế có tác dụng ức chế autotaxin rất tốt và có thể được sử dụng làm thuốc điều trị dự phòng hoặc trị liệu đối với bệnh gây ra bởi autotaxin, chẳng hạn, bệnh ung thư, u, bệnh xơ hóa, bệnh viêm, bệnh về mắt, bệnh tiết niệu, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II hoặc hội chứng mạch vành cấp tính.

#### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là đồ thị thể hiện mức SP-D trong huyết tương là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.2 là đồ thị thể hiện lượng ARN thông tin của Colla1 trong mô phổi là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.3 là đồ thị thể hiện ARN thông tin của CTGF trong mô phổi là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.4 là đồ thị thể hiện lượng ARN thông tin của IL-6 trong mô phổi là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.5 là đồ thị thể hiện hoạt tính ATX trong huyết tương là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.6 là đồ thị thể hiện lượng LPA (18:2) trong dịch rửa phế quản phế nang (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) là kết quả của ví dụ thực nghiệm 3.

Fig.7 là đồ thị thể hiện tác dụng của chất ức chế ATX lên áp lực nội nhãn của khỉ đuôi dài Macaca bằng cách sử dụng qua đường miệng là kết quả của ví dụ thực nghiệm 4.

Fig.8 là đồ thị thể hiện tác dụng của chất ức chế ATX lên áp lực nội nhãn của khỉ

đuôi dài Macaca bằng cách nhỏ mắt là kết quả của ví dụ thực nghiệm 4.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa của mỗi nhóm trong bản mô tả này có thể được phối hợp tự do trừ khi có chỉ dẫn đặc biệt.

Định nghĩa của mỗi ký hiệu trong bản mô tả này là như sau.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl đối với R<sup>1a</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2e</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>1aa</sup>, R<sup>1da</sup>, R<sup>2ab</sup>, R<sup>2bb</sup>, R<sup>2cb</sup>, R<sup>2ac</sup>, R<sup>2bc</sup>, R<sup>2cc</sup>, R<sup>2ad</sup>, R<sup>2bd</sup>, R<sup>2cd</sup>, R<sup>3bb</sup> hoặc R<sup>3bc</sup> là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Đặc biệt, nhóm có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) là được ưu tiên. Cụ thể, có thể đề cập đến methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl và nhóm tương tự. Đặc biệt, methyl, ethyl, isopropyl hoặc tert-butyl là được ưu tiên.

Nguyên tử halogen đối với R<sup>1a</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> hoặc R<sup>1da</sup> là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot. Đặc biệt, nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo là được ưu tiên.

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfluoralkyl đối với R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>1aa</sup>, R<sup>1ba</sup> hoặc R<sup>1ca</sup> là methyl hoặc ethyl được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử flo. Cụ thể, nó là flometyl, diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc nhóm tương tự. Đặc biệt, triflometyl hoặc 2,2,2-trifloetyl là được ưu tiên.

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfluoralkoxy đối với R<sup>1a</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1e</sup> hoặc R<sup>1ca</sup> là nhóm hóa trị 1 trong đó perfluoralkyl nêu trên được liên kết với nguyên tử oxy, và có thể đề cập đến perfluoralkyl-O- có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). Cụ thể, nó là flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi hoặc nhóm tương tự. Đặc biệt, triflometoxy hoặc 2,2,2-trifloetoxi là được ưu tiên.

1,1-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> xycloalkylen đối với R<sup>1a</sup> hoặc R<sup>1aa</sup> là 1,1-xycloalkylen có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon như 1,1-xyclopropylen, 1,1-xyclobutylen, 1,1-xyclopentylen, 1,1-xyclohexylen hoặc nhóm tương tự.

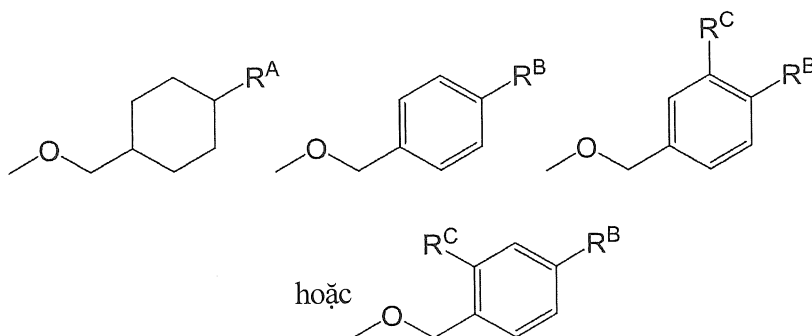
C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfluoralkylthio của R<sup>1c</sup> hoặc R<sup>1ca</sup> là nhóm hóa trị 1 trong đó perfluoralkyl nêu trên được liên kết với lưu huỳnh, và có thể đề cập đến perfluoralkyl-S- có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). Cụ thể, nó là flometylthio, diflometylthio, triflometylthio, 2,2,2-trifloetylthio hoặc nhóm tương tự. Đặc biệt, triflometylthio hoặc 2,2,2-trifloetylthio là được ưu tiên.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy đối với R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>2ab</sup>, R<sup>2bb</sup>, R<sup>2ac</sup>, R<sup>2bc</sup>, R<sup>2ad</sup> hoặc R<sup>2bd</sup> là nhóm hóa trị 1 trong đó C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl của R<sup>1a</sup> được liên kết với nguyên tử oxy, và alkyl-O- mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) có thể đề cập đến. Đặc biệt, alkyl-O- có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) là được ưu tiên, và alkyl-O- có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) là được ưu tiên. Cụ thể, có thể đề cập đến metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, t-butoxy và nhóm tương tự. Đặc biệt, metoxy hoặc etoxy là được ưu tiên.

C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkenylen đối với L là nhóm hydrocacbon hóa trị 2 mạch thẳng có từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) và có ít nhất một liên kết đôi. Cụ thể, có thể đề cập đến vinylen hoặc propenylen.

Bệnh liên quan đến autotaxin bao gồm, chẳng hạn, bệnh ung thư hoặc u, các bệnh xơ hóa, các bệnh viêm, các bệnh về mắt, các bệnh tiết niệu, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II và hội chứng mạch vành cấp tính. Ví dụ về bệnh ung thư hoặc u bao gồm u melanin ác tính, u não, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào đệm đa dạng, u lympho Hodgkin dương tính EBV, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u phổi, u vú, u buồng trứng, u tụy, u trong biểu mô tuyến tiền liệt, u tuyến tiền liệt, u tuyến giáp, u lympho dạng nang, u gan, caxinom tế bào thận và bệnh tương tự. Ví dụ về bệnh xơ hóa bao gồm xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận đái tháo đường, bệnh vữa xơ động mạch và bệnh tương tự, ví dụ về bệnh viêm bao gồm bệnh hen, COPD, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp biến dạng, NASH, NAFLD, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, chứng đau bệnh lý thần kinh, chứng ngứa và bệnh tương tự, ví dụ về bệnh về mắt bao gồm chứng tăng nhãn áp và bệnh tương tự, và ví dụ về bệnh tiết niệu bao gồm chứng phì đại tuyến tiền liệt và bệnh tương tự, nhưng các ví dụ không bị giới hạn ở các bệnh này. Tốt hơn là, bệnh liên quan đến autotaxin được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh xơ hóa như xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận và bệnh tương tự, các bệnh viêm như bệnh hen, COPD, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp biến dạng, NASH, NAFLD, chứng đau bệnh lý thần kinh hoặc chứng ngứa và bệnh tương tự và các bệnh về mắt như chứng tăng nhãn áp. Tốt hơn nữa là bệnh liên quan đến autotaxin được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh xơ hóa như xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận và bệnh tương tự.

Tốt hơn là  $R^1$  trong công thức (1) là nhóm bất kỳ được biểu diễn bởi công thức sau đây:

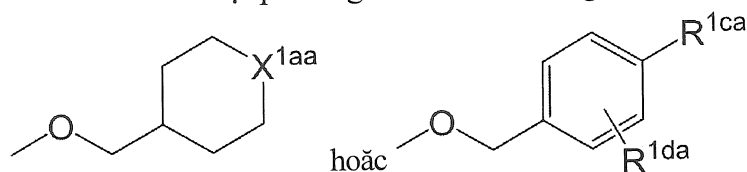


trong đó tốt hơn nếu  $R^A$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, tốt hơn nữa là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,

tốt hơn nếu  $R^B$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio, tốt hơn nữa là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy,

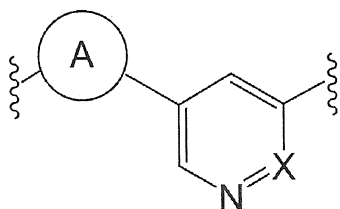
tốt hơn nếu  $R^C$  là nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, tốt hơn nữa là  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, tốt hơn nếu  $R^1$  trong công thức (1) là

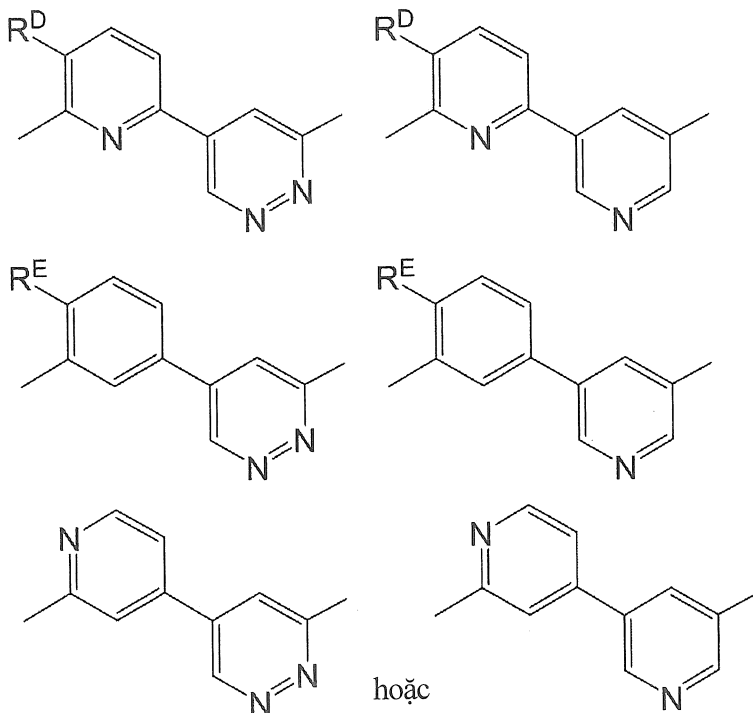


trong đó  $X^{1aa}$  là  $-C(R^{1aa})_2-$  trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen, hoặc  $-NR^{1ba}-$  trong đó  $R^{1ba}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $R^{1ca}$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio, và  $R^{1da}$  là nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

Tốt hơn nếu nhóm thế chứa vòng A trong công thức (1) sau đây



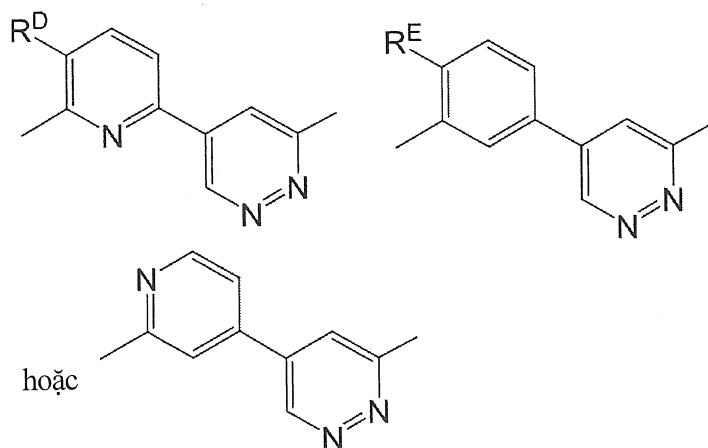
là nhóm bất kỳ được biểu diễn bởi công thức sau đây:



trong đó tốt hơn nếu  $R^D$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

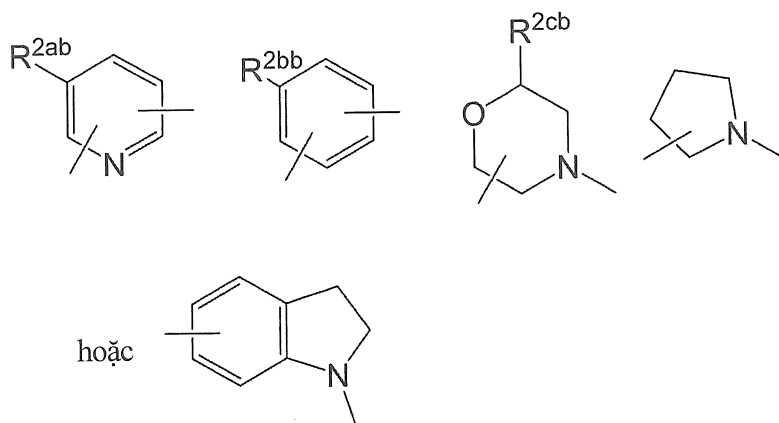
tốt hơn nếu  $R^E$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

tốt hơn nữa là nhóm bất kỳ được biểu diễn bởi công thức sau đây:

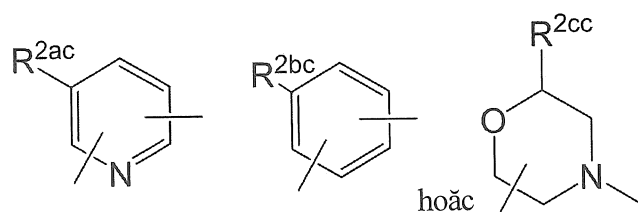


trong đó  $R^D$  và  $R^E$  là như được xác định ở trên.

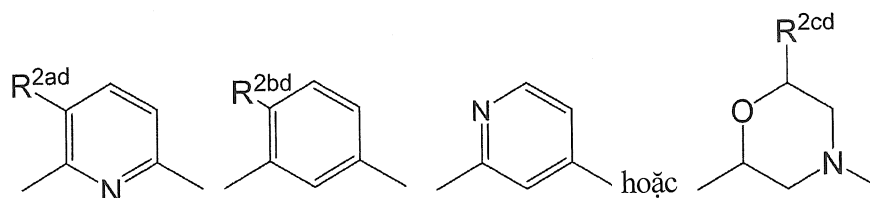
Theo một phương án khác của sáng chế, tốt hơn nếu vòng A trong công thức (1) là



trong đó  $R^{2ab}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  $R^{2bb}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và  $R^{2cb}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, tốt hơn nữa là



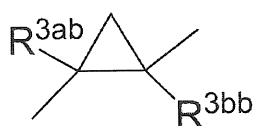
trong đó  $R^{2ac}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  $R^{2bc}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và  $R^{2cc}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, còn tốt hơn nữa là



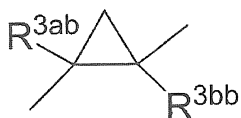
trong đó  $R^{2ad}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  $R^{2bd}$  là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và  $R^{2cd}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, tốt hơn nếu X trong công thức (1) là -N=.

Tốt hơn nếu L trong công thức (1) là  $-(CH_2)_n-$  trong đó n bằng 1 hoặc 2 hoặc



trong đó  $R^{3ab}$  và  $R^{3bb}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, tốt hơn nữa là

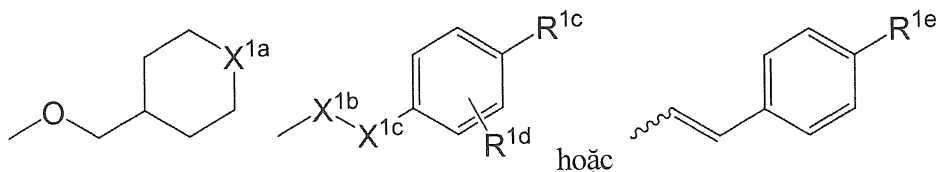


trong đó  $R^{3ab}$  và  $R^{3bb}$  là như được xác định ở trên.

Ví dụ được ưu tiên về hợp chất (1) bao gồm các hợp chất sau đây.

Hợp chất 1-A

Hợp chất (1) trong đó  $R^1$  là



trong đó  $X^{1a}$  là  $-C(R^{1a})_2-$  trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl (ví dụ, triflometyl) hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl (ví dụ, metyl), hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen (ví dụ, 1,1-xyclopropylen, 1,1-xyclobutylen) hoặc  $-NR^{1b}$  trong đó  $R^{1b}$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl (ví dụ, trifloetyl),

$X^{1b}$  và  $X^{1c}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là  $-O-$  hoặc  $-CH_2-$  (với điều kiện là  $X^{1b}$  và  $X^{1c}$  không đồng thời là  $-O-$ ),

$R^{1c}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl (ví dụ, triflometyl),  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy (ví dụ, triflometoxy) hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio (ví dụ, triflometylthio),

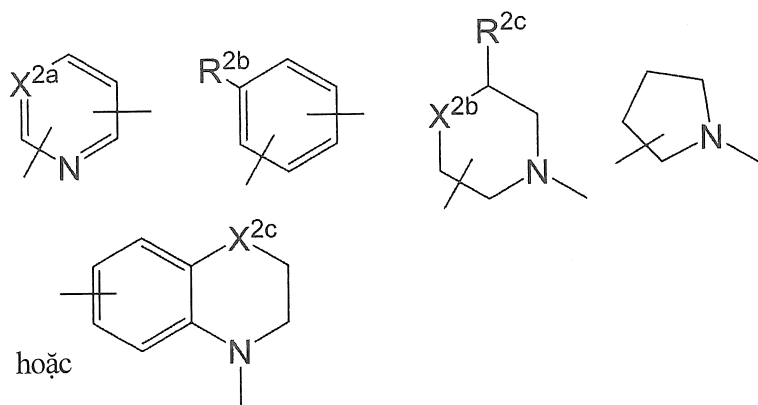
$R^{1d}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo) hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl (ví dụ, metyl),

$R^{1e}$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy (ví dụ, triflometoxy);

X là  $-N=$  hoặc  $-CH=$ ;

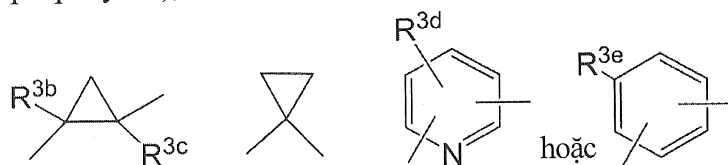
vòng A là





trong đó  $X^{2a}$  là  $-CR^{2a}=$  trong đó  $R^{2a}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy (ví dụ, metoxy),  
 $R^{2b}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy),  
 $R^{2c}$  là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl (ví dụ, metyl),  
 $X^{2b}$  là -O-, -NR<sup>2d</sup>- trong đó R<sup>2d</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfloalkyl (ví dụ, trifloetyl) hoặc -CHR<sup>2e</sup>- trong  
đó R<sup>2e</sup> là nguyên tử hydro,  
 $X^{2c}$  là  $-(CH_2)_n-$  trong đó n' bằng 0 hoặc 1 hoặc -O-;

L là  $-(CHR^{3a})_n-$  trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3, nhiều ký hiệu R<sup>3a</sup> là giống hoặc  
khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl (ví dụ, metyl),  $-(CH_2)_m-O-$   
 $(CH_2)_{m'}$ - trong đó mỗi giá trị m và m' bằng 1, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkenylen (ví dụ, vinylen,  
propenylen),



trong đó R<sup>3b</sup> và R<sup>3c</sup> là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub> alkyl (ví dụ, metyl), R<sup>3d</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy (ví dụ, metoxy), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl  
(ví dụ, metyl) hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfloalkyl (ví dụ, triflometyl), R<sup>3e</sup> là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub> alkoxy (ví dụ, metoxy).

Ví dụ cụ thể về hợp chất (1) bao gồm các hợp chất của các ví dụ 1 – 101 nêu  
dưới đây, tốt hơn là,

axit trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-  
yl)phenyl]xyclopropanocarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-  
yl)phenyl]xyclopropanocarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-  
4-yl)phenyl]xyclopropan carboxylic,

axit trans-2-(5-metoxy-5'-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-[3-metoxy-6-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-[3-metoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-(5-metoxy-5'-{[4-(triflometyl)phenoxy]metyl}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-(5-metoxy-5'-{2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-[3-metoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-metylxyclopropan carboxylic,  
 axit trans-2-[2-etoxy-5-(6-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropan carboxylic,  
 axit 1-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic,  
 axit 1-(5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic,  
 axit 4-[4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]benzoic,  
 axit 3-[4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]benzoic,  
 axit 2-metoxy-4-[4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-

yl)morpholin-2-yl]benzoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S,6R)-6-metyl-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[1-(2,2,2-trifloetyl)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)piperazin-2-yl]propanoic,

axit [1-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)piperidin-3-yl]axetic,

axit 4-[1-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)pyrolidin-2-yl]butanoic,

axit (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xylopropanocarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xylopropanocarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xylopropanocarboxylic, hoặc

axit (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xylopropanocarboxylic, tốt hơn nữa là

axit trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]xylopropanocarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxy-5-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[2-metoxy-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[2-metoxy-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-metoxy-5'-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-metoxy-6-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-metoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-metoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[3-metoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-

pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[2-etoxy-5-(6-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-

yl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S,6R)-6-metyl-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic, hoặc

axit (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic, còn tốt hơn là,

axit trans-2-[2-metoxy-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxy-5-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[2-metoxy-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-metylxyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-metylxyclopropanecarboxylic, hoặc  
 axit (1S,2S)-2-[2-etoxi-5-(6-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic.

Điều trị dự phòng có nghĩa là tác động của việc sử dụng hợp chất của sáng chế

hoặc được phẩm chứa hợp chất này cho cá nhân chưa bị ốm, phát bệnh hoặc có triệu chứng. Điều trị có nghĩa là tác động của việc sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất cho cá nhân đã bị ốm, phát bệnh hoặc có triệu chứng. Vì vậy, tác động của việc sử dụng cho cá nhân đã bị ốm, phát bệnh hoặc có triệu chứng, cho mục đích ngăn ngừa sự làm trầm trọng của triệu chứng và tương tự hoặc ngăn ngừa cơn hoặc ngăn ngừa tái phát là một phương án điều trị.

Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng làm thuốc, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng của dược phẩm hoặc chế phẩm (chế phẩm qua đường miệng, chế phẩm tiêm truyền và chế phẩm tương tự) thu được bằng cách trộn với chất mang dược dụng (tá dược, chất kết dính, chất làm rã, thuốc giảm nhẹ, hương liệu, chất nhũ hóa, chất pha loãng, chất ổn định và chất tương tự). Dược phẩm có thể được bào chế theo phương pháp tổng quát.

Ví dụ về chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên nang, thuốc bột, hạt mịn, chất lỏng, xi rô và chế phẩm tương tự. Ví dụ về chế phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm thuốc tiêm, thuốc truyền nhỏ giọt, thuốc đạn và chế phẩm tương tự. Tá dược, chất làm rã, chất kết dính, chất làm trơn, chất bao, chất nền và chất tương tự có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị, các chất thích hợp khác và hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng phối hợp để điều trị bệnh mục tiêu.

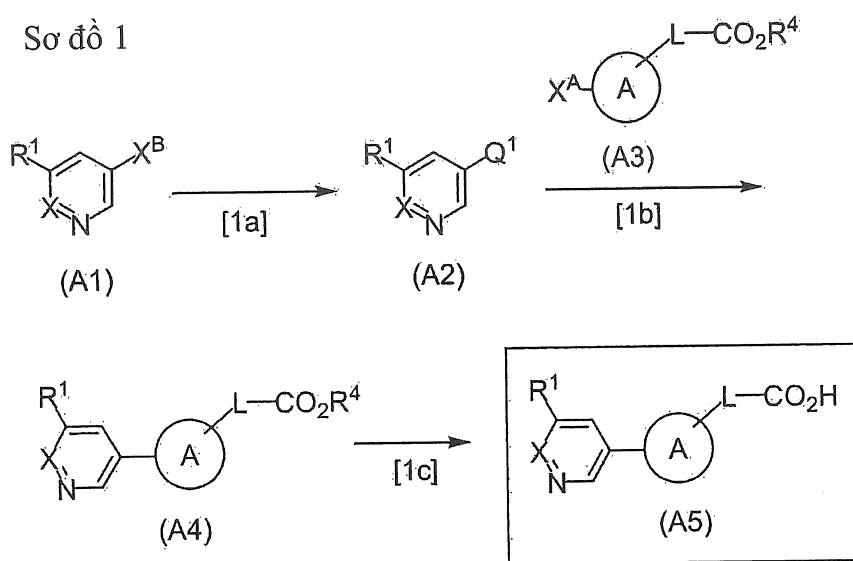
Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong màng bụng, phương pháp nhỏ mắt hoặc sử dụng khu trú (sử dụng qua chân bì, sử dụng qua mắt, sử dụng qua phổi và phế quản, sử dụng qua mũi, sử dụng ở trực tràng và sử dụng tương tự) và sử dụng tương tự.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng phối hợp với các thuốc khác và chất tương tự trong một số trường hợp. Việc định thời gian sử dụng của hợp chất của sáng chế hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng hoặc solvat của chúng, và thuốc đi kèm không bị giới hạn, và chúng có thể được sử dụng đồng thời hoặc có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau ở đối tượng sử dụng. Hơn nữa, hợp chất của sáng chế và thuốc đi kèm có thể được sử dụng dưới dạng hai loại chế phẩm chứa mỗi hoạt chất hoặc dưới dạng một chế phẩm duy nhất chứa cả hai hoạt chất.

Liều lượng của hợp chất của sáng chế được xác định theo tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, thời gian sử dụng, phương pháp sử dụng, tốc độ thanh thải, mức trạng thái bệnh của các bệnh nhân khi điều trị tại thời điểm đó, hoặc xem xét đến các yếu tố khác. Liều lượng hằng ngày của hợp chất của sáng chế thay đổi phụ thuộc vào điều kiện và trọng lượng cơ thể của các bệnh nhân, loại hợp chất, đường sử dụng và yếu tố tương tự. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn, nó được sử dụng dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, qua chân bì, qua mắt, ở phổi và phế quản, qua mũi hoặc trong trực tràng ở khoảng 0,0001 – 500mg/người/ngày và, để sử dụng qua đường miệng, nó được sử dụng ở khoảng 0,001 – 5000mg/người/ngày.

Hợp chất (1) của sáng chế có thể được sản xuất theo, chẳng hạn, các phương pháp sản xuất từ 1 đến 29 sau đây.

Phương pháp sản xuất 1 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^A$  và  $X^B$  là các nguyên tử halogen,  $Q^1$  là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 1a

Hợp chất (A2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (A1) phản ứng với bis(pinacolato)diboran trong dung môi với sự có mặt của phức chất kim loại chuyển tiếp và bazơ. Để làm dung môi, toluen, benzen, xilen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp.

Để làm phức chất kim loại chuyển tiếp, phức chất paladi hóa trị 0 như



tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) hoặc bis(triisocyclohexylphosphin)paladi(0), hoặc phức chất paladi hóa trị 2 như paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-O-tolylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(triisocyclohexylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(benzonitril)paladi(II) diclorua, bis(axetonitril)paladi(II) diclorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dipaladi(II) được sử dụng.

Ngoài ra, phối tử thích hợp có thể được bổ sung vào phức chất kim loại chuyển tiếp. Các ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm tri-tert-butylphosphin, triisocyclohexylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ( $\pm$ )-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, tri(ortho-tolyl)phosphin, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten, di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin, (S)-1-[(1R)-2-(diphenylphosphino)feroxenyl]etylđiisocyclohexylphosphin, 2-diisocyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(diisocyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl và phối tử tương tự.

Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri axetat, kali axetat, trikali phosphat, dikali hydro phosphat, kali dihydro phosphat và bazơ tương tự. Lượng phức chất kim loại chuyển tiếp cần được sử dụng có thể bằng 0,01 - 0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,03 - 0,1 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A1). Lượng bazơ cần được sử dụng có thể bằng 1 - 10 đương lượng, tốt hơn là 2 - 7 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A1). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện được mô tả trong J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510.

#### Bước 1b

Hợp chất (A4) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (A2) phản ứng với hợp chất (A3) trong dung môi với sự có mặt của phức chất kim loại chuyển tiếp và bazơ. Để

làm dung môi, toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon, metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butylic, nước hoặc dung môi hỗn hợp có thể được sử dụng một cách thích hợp. Để làm phức chất kim loại chuyển tiếp, phức chất paladi hóa trị 0 như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) hoặc bis(triisocyclohexylphosphin)paladi(0), hoặc phức chất paladi hóa trị 2 như paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-O-tolylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(triisocyclohexylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(benzonitril)paladi(II) diclorua, bis(axetonitril)paladi(II) diclorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dipaladi(II) được sử dụng.

Ngoài ra, phối tử thích hợp có thể được bổ sung vào phức chất kim loại chuyển tiếp. Các ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm tri-tert-butylphosphin, triisocyclohexylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ( $\pm$ )-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, tri(ortho-tolyl)phosphin, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten, di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin, (S)-1-[(1R)-2-(diphenylphosphino)feroxenyl]etylđiisocyclohexylphosphin, 2-diisocyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, 2-diisocyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(diisocyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl và phối tử tương tự.

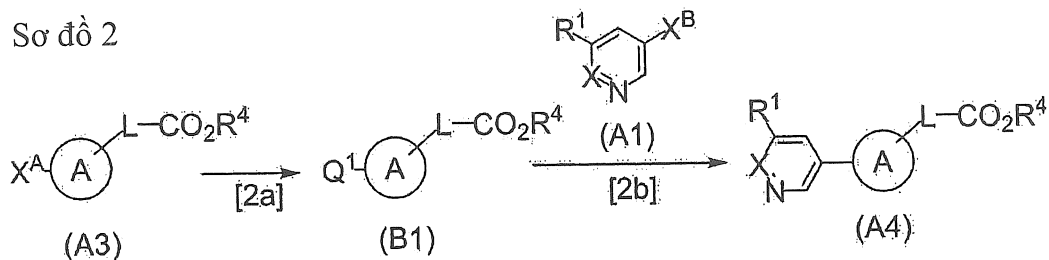
Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, trikali phosphat, dikali hydro phosphat và bazơ tương tự. Lượng phức chất kim loại chuyển tiếp cần được sử dụng là 0,01 - 0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,03 - 0,1 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A3). Lượng bazơ cần được sử dụng là 1 - 10 đương lượng, tốt hơn là 2 - 7 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A3). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1461-1473. Ngoài ra, tốt hơn là nó có thể được tạo ra

bằng phương pháp sử dụng tiền chất xúc tác paladi chứa phối tử thích hợp như chất được mô tả trong J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14073-14075.

#### Bước 1c

Hợp chất (A5) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (A4) bằng phương pháp được sử dụng nói chung. Nó có thể được tạo ra bằng cách thủy phân trong dung dịch nước hỗn hợp thích hợp với sự có mặt của bazơ. Để làm dung môi, chẳng hạn, dung dịch nước hỗn hợp của metanol, etanol, tetrahydrofuran và chất tương tự tốt hơn là có thể được sử dụng. Để làm bazơ, tốt hơn là lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit có thể được sử dụng.

Phương pháp sản xuất 2 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^A$  và  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $Q^1$  là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

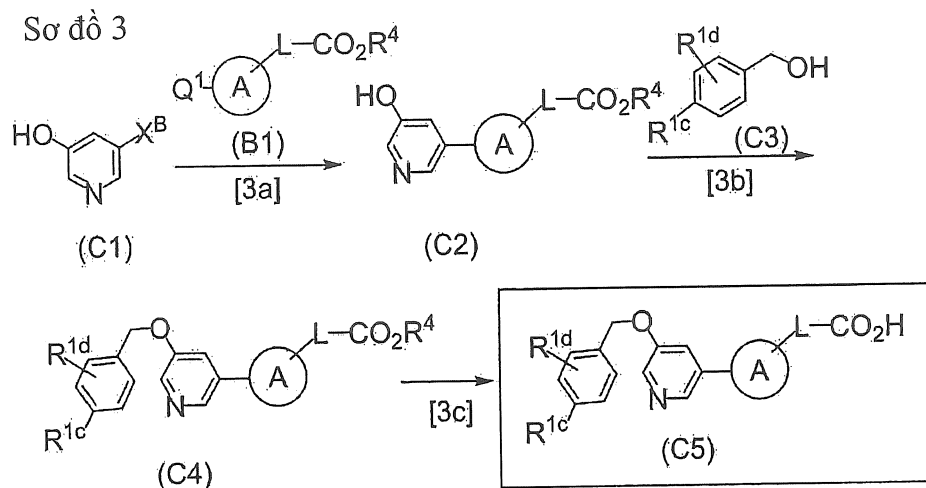
#### Bước 2a

Hợp chất (B1) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (A3) phản ứng với bis(pinacolato)diboran bằng phương pháp tương tự với bước 1a.

#### Bước 2b

Hợp chất (A4) có thể được tạo ra bằng cách hợp chất (B1) cho phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

Phương pháp sản xuất 3 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $Q^1$  là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 3a

Hợp chất (C2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (C1) phản ứng với hợp chất (B1) bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

#### Bước 3b

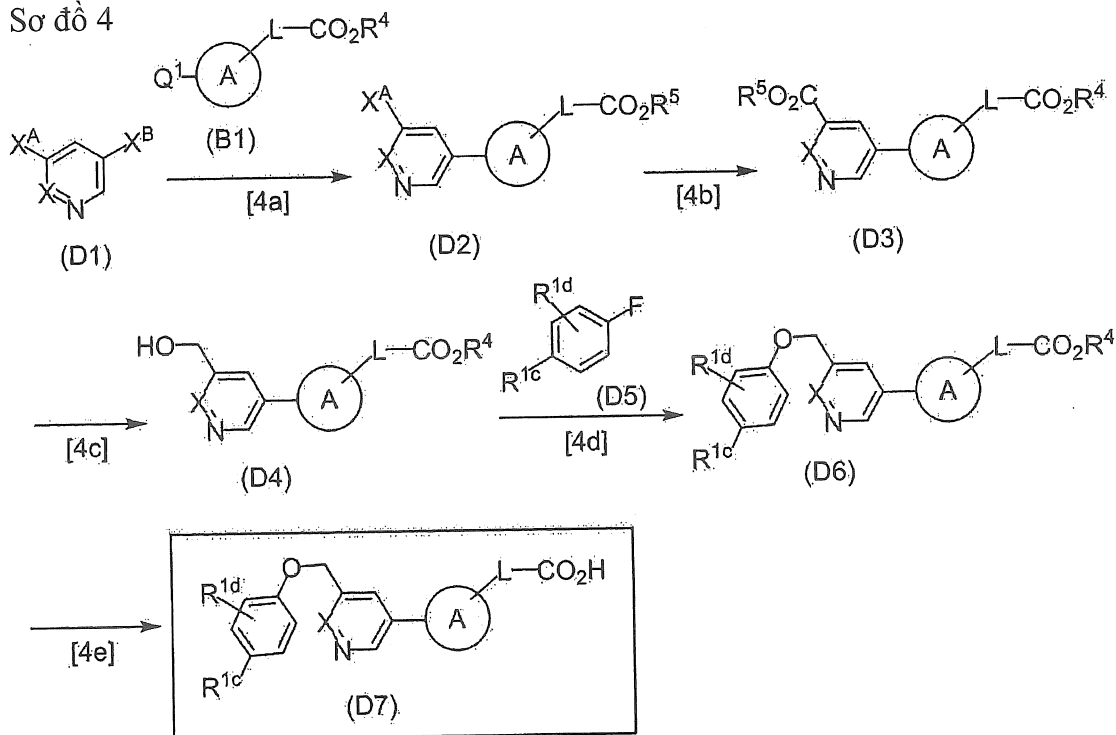
Hợp chất (C4) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (C2) phản ứng với hợp chất (C3) trong dung môi với sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và chất phản ứng phosphin. Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu bao gồm diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, di-tert-butyl azodicarboxylat, 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin, di-p-nitrobenzyl azodicarboxylat, 1,1'-azobis(N,N'-diisopropylformamit), 1,6-dimetyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazoxin-2,5-dion, N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit, di-p-clobenzyl azodicarboxylat, di-2-metoxyletyl azodicarboxylat và chất tương tự. Ví dụ về chất phản ứng phosphin bao gồm triphenylphosphin, tri-n-butylphosphin, tri-n-octylphosphin, trixyclohexylphosphin, diphenyl-2-pyridylphosphin và chất tương tự. Khi chất phản ứng Tsunoda như xyanometylentributylphosphoran, xyanometylentrimetylphosphoran và chất tương tự được sử dụng, còn tốt hơn là phản ứng này diễn ra ngay cả khi không có mặt của chất phản ứng phosphin. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-40^\circ\text{C}$  đến  $100^\circ\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^\circ\text{C}$  đến  $70^\circ\text{C}$ .

## Bước 3c

Hợp chất (C5) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (C4) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 4 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)

## Sơ đồ 4



trong đó R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> là alkyl, X<sup>A</sup> và X<sup>B</sup> là các nguyên tử halogen, Q<sup>1</sup> là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

## Bước 4a

Hợp chất (D2) có thể được tạo ra bằng cách hợp chất (D1) cho phản ứng với hợp chất (B1) bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

## Bước 4b

Hợp chất (D3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (D2) phản ứng trong dung môi với sự có mặt của phức chất kim loại chuyển tiếp và bazơ trong môi trường khí carbon monoxit. Ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi rượu như metanol, etanol, 2-propanol, rượu tert-butylic và dung môi tương tự, và dung môi hỗn hợp với toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon có thể cũng được sử dụng. Để làm phức chất kim loại chuyển tiếp, phức chất paladi hóa trị 0 như

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) hoặc bis(trixyclohexylphosphin)paladi(0), hoặc phức chất paladi hóa trị 2 như paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-O-tolylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(trixyclohexylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(benzonitril)paladi(II) diclorua, bis(axetonitril)paladi(II) diclorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dipaladi(II) được sử dụng.

Ngoài ra, phối tử thích hợp có thể được bổ sung vào phức chất kim loại chuyển tiếp. Các ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm tri-tert-butylphosphin, tri-xyclohexylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ( $\pm$ )-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, tri(ortho-tolyl)phosphin, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten, di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin, (S)-1-[(1R)-2-(diphenylphosphino)feroxenyl]etyl-dixyclohexylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl và phối tử tương tự. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri axetat, kali axetat, trikali phosphat, dikali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undecen, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan và chất tương tự. Lượng phức chất kim loại chuyển tiếp cần được sử dụng là 0,01 - 0,3 đương lượng, tốt hơn là 0,03 - 0,1 đương lượng, liên quan tới hợp chất (D2). Lượng bazơ cần được sử dụng là 1 - 10 đương lượng, tốt hơn là 2 - 7 đương lượng, liên quan tới hợp chất (D2). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong Organometallics, 2008, 27, 5402-5422.

#### Bước 4c

Hợp chất (D4) có thể được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất (D3) bằng chất khử trong dung môi. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, 1,2-

dicloetan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete và dung môi tương tự, và dung môi hỗn hợp với dung môi rượu như metanol, etanol, 2-propanol và dung môi tương tự có thể cũng được sử dụng. Để làm chất khử, natri bohydrua, lithi bohydrua, lithi nhôm hydrua, diisobutyl nhôm hydrua và chất khử tương tự được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 100°C, tốt hơn là từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 4d

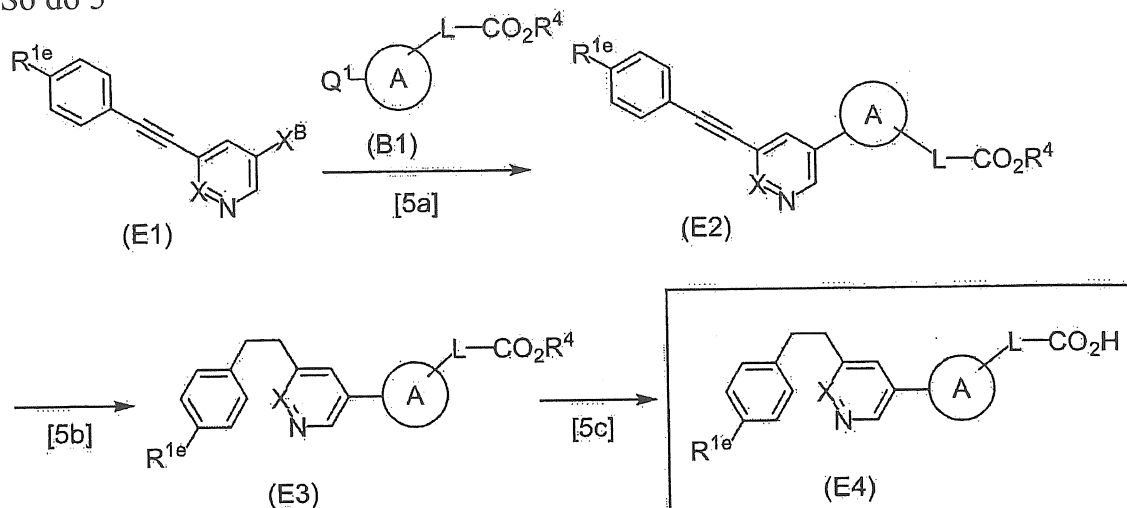
Hợp chất (D6) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (D4) phản ứng với hợp chất (D5) trong dung môi với sự có mặt của bazơ và với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit, butyllithi và bazơ tương tự. Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha bao gồm muối amoni bậc bốn halogen hóa, crown ete và chất tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

#### Bước 4e

Hợp chất (D7) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (D6) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 5 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 5



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $Q^1$  là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 5a

Hợp chất (E2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (E1) phản ứng với hợp chất (B1) bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

Bước 5b

Hợp chất (E3) có thể được tạo ra bằng phản ứng hydro hóa tiếp xúc của hợp chất (E2) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp trong môi trường khí hydro. Để làm dung môi, dung môi bất kỳ không làm nhiễu loạn phản ứng là thích hợp và, chẳng hạn, có thể đề cập đến metanol, etanol, etyl axetat, tetrahydrofuran và dung môi tương tự. Để làm chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, paladi cacbon (Pd/C), paladi hydroxit cacbon (Pd(OH)<sub>2</sub>/C) và chất xúc tác tương tự được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng.

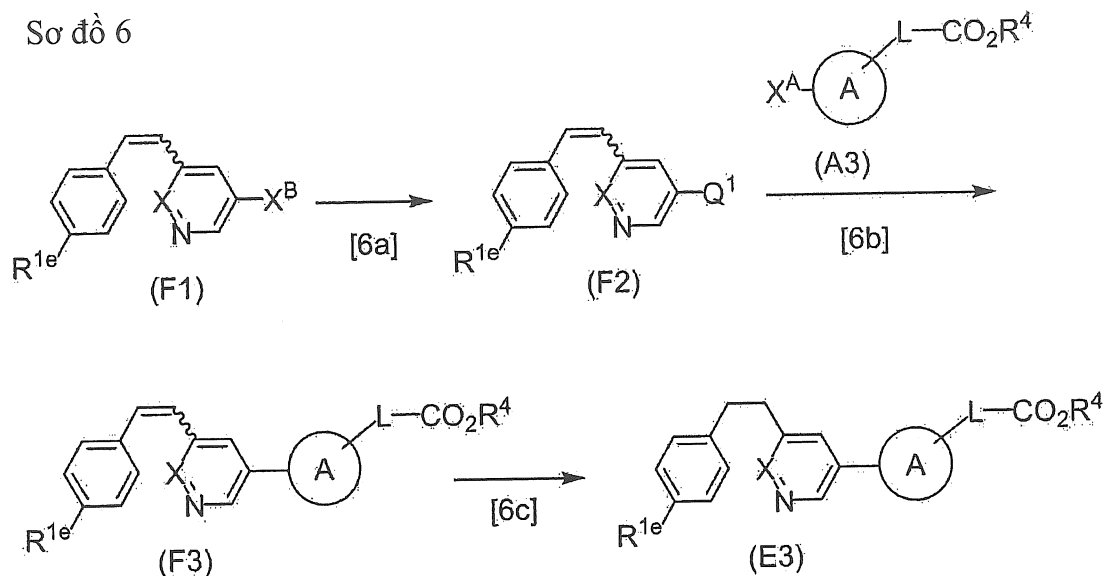
Bước 5c

Hợp chất (E4) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (E3) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 6 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)



Sơ đồ 6



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^A$  và  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $Q^1$  là borat, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 6a

Hợp chất (F2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (F1) phản ứng với bis(pinacolato)diboran bằng phương pháp tương tự với bước 1a.

#### Bước 6b

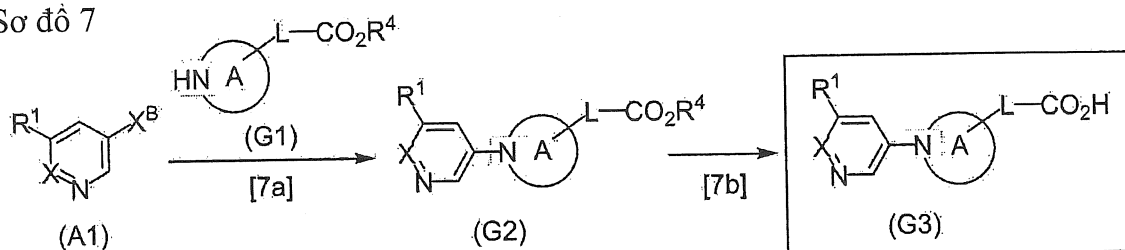
Hợp chất (F3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (F2) phản ứng với hợp chất (A3) bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

#### Bước 6c

Hợp chất (E3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (F3) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 5b.

Phương pháp sản xuất 7 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 7



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

## Bước 7a

Hợp chất (G2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (G1) phản ứng với (A1) trong dung môi thích hợp với sự có mặt của phức chất kim loại chuyển tiếp và bazơ. Để làm dung môi, toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp. Để làm phức chất kim loại chuyển tiếp, phức chất paladi hóa trị 0 như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) hoặc bis(tri-cyclohexylphosphin)paladi(0), hoặc phức chất paladi hóa trị 2 như paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-ortho-tolylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-cyclohexylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(benzonitril)paladi(II) diclorua, bis(axetonitril)paladi(II) diclorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dichloropaladi(II) được sử dụng. Ngoài ra, phối tử thích hợp có thể được bổ sung vào phức chất kim loại chuyển tiếp. Các ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm tri-tert-butylphosphin, tri-cyclohexylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ( $\pm$ )-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, tri(ortho-tolyl)phosphin, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten, di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin, (S)-1-[(1R)-2-(diphenylphosphino)feroxenyl]etyl-dicyclohexylphosphin, 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetyl-amino)biphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl và phối tử tương tự.

Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, trikali phosphat, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undecen, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan, 7-metyl-1,5,7-triazabixyclo[4,4,0]dec-5-en và bazơ tương tự. Lượng phức chất kim loại chuyển tiếp cần được sử dụng có thể là 0,01 - 0,5 đương

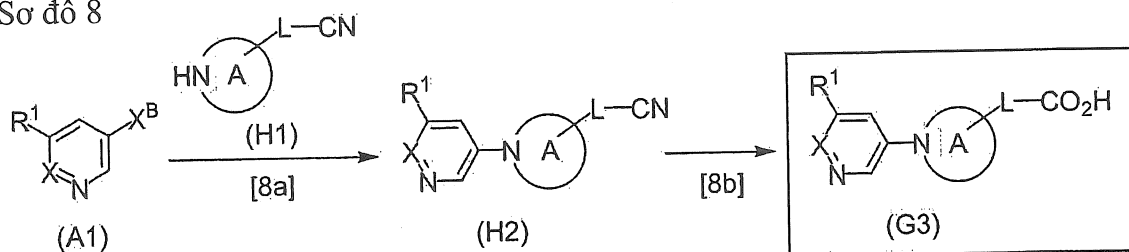
lượng, tốt hơn là 0,03 - 0,1 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A1). Lượng bazơ cần được sử dụng có thể là 1 - 10 đương lượng, tốt hơn là 2 - 5 đương lượng, liên quan tới hợp chất (A1). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được sản xuất trong các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 6338-6361. Ngoài ra, tốt hơn là nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng tiền chất xúc tác paladi chứa phối tử thích hợp như chất xúc tác paladi chứa phối tử được mô tả trong Chemical Science, 2013, 4, 916-920.

#### Bước 7b

Hợp chất (G3) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (G2) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 8 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 8



trong đó  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 8a

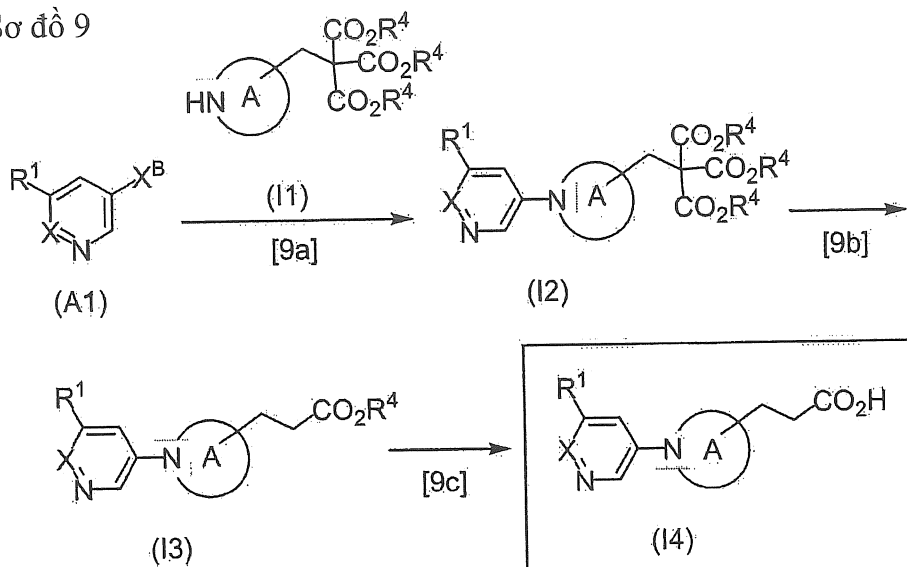
Hợp chất (H2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (H1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 8b

Hợp chất (G3) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (H2) trong dung dịch nước hỗn hợp thích hợp với sự có mặt của bazơ. Để làm dung môi, tốt hơn là dung dịch nước hỗn hợp của 1,4-dioxan, etylen glycol và chất tương tự có thể được sử dụng. Để làm bazơ, tốt hơn là lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit có thể được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C.

Phương pháp sản xuất 9 (khi A là nhóm dị vòng như piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 9



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 9a

Hợp chất (I2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 9b

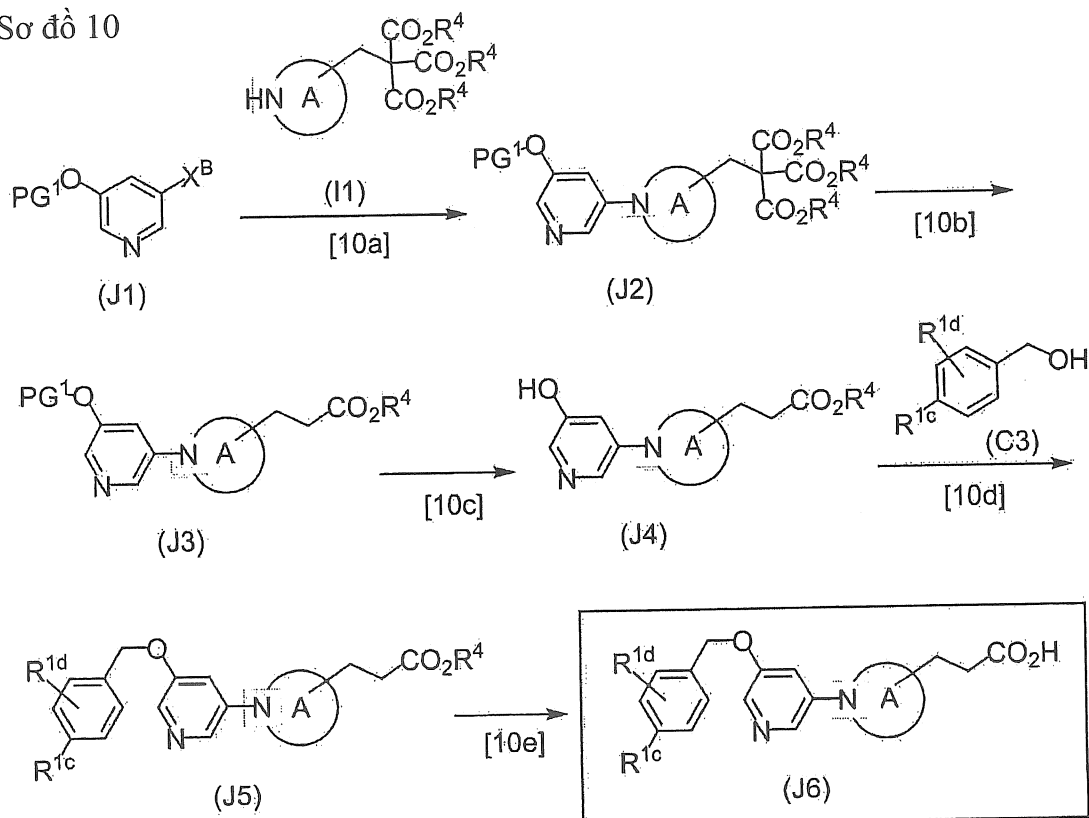
Hợp chất (I3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (I2) phản ứng trong dung môi thích hợp với sự có mặt của 2 đương lượng bazơ. Để làm dung môi, các dung môi rượu như metanol, etanol và dung môi tương tự có thể được sử dụng. Để làm bazơ, lithi hydroxit, kali hydroxit, natri hydroxit và bazơ tương tự có thể được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^\circ\text{C}$  đến  $100^\circ\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^\circ\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 9c

Hợp chất (I4) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (I3) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 10 (khi  $A$  là nhóm dị vòng như piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 10



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $PG^1$  là nhóm bảo vệ hydroxyl và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 10a

Hợp chất (J2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (J1) phản ứng với hợp chất (I1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

Bước 10b

Hợp chất (J3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (J2) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 9b.

Bước 10c

Hợp chất (J4) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ  $PG^1$  của hợp chất (J3) bằng phương pháp tổng quát.

Bước 10d

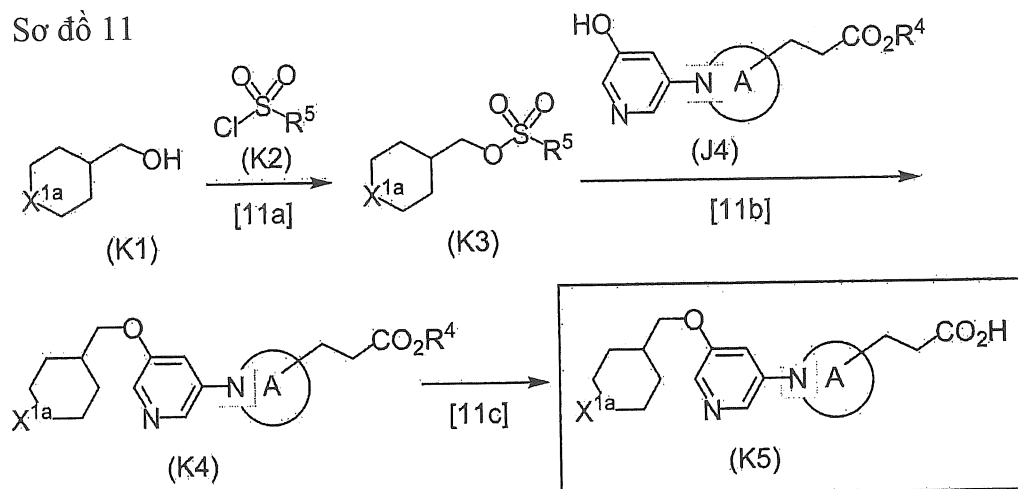
Hợp chất (J5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (J4) phản ứng với hợp chất (C3) bằng phương pháp tương tự với bước 3b.

Bước 10e

Hợp chất (J6) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (J5) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 11 (khi A là nhóm dị vòng như piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 11



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $R^5$  là alkyl hoặc aryl, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 11a

Hợp chất (K3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (K1) phản ứng với hợp chất (K2) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, natri axetat, kali axetat, trikali phosphat, dikali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-40^\circ\text{C}$  đến  $100^\circ\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^\circ\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 11b

Hợp chất (K4) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (K3) phản ứng với hợp chất (J4) trong dung môi với sự có mặt của bazơ và với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, butyllithi và bazơ tương tự. Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha bao gồm muối amoni bậc bốn halogen

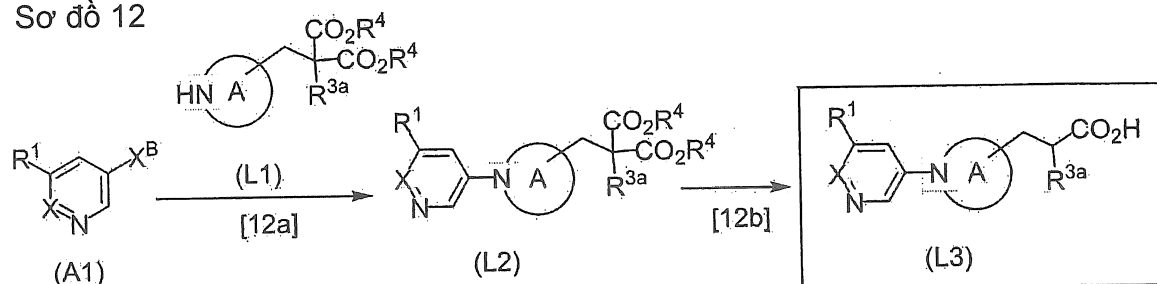
hóa, crown ete và chất xúc tác chuyển pha tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-40^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 11c

Hợp chất (K5) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (K4) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 12 (khi A là nhóm dị vòng như piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 12



trong đó  $\text{R}^4$  là alkyl,  $\text{X}^{\text{B}}$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 12a

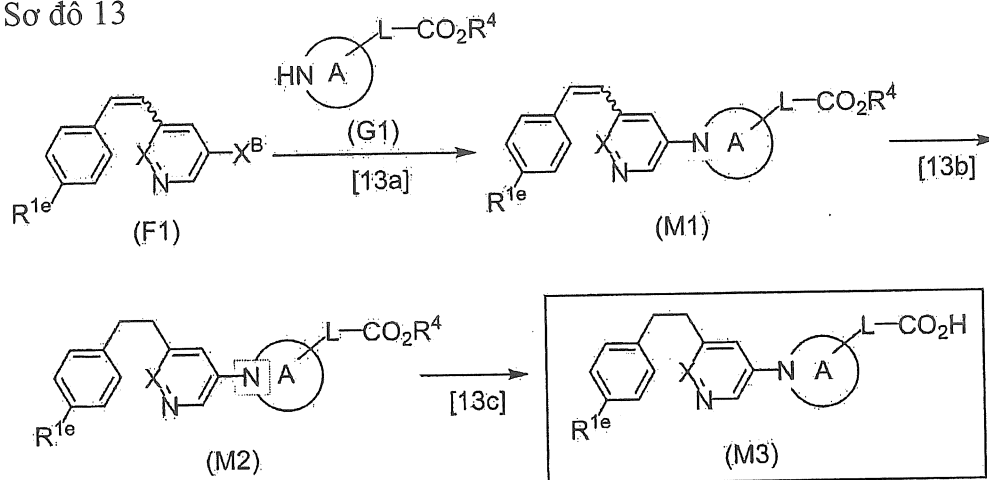
Hợp chất (L2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (L1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 12b

Hợp chất (L3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (L2) phản ứng trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ và gia nhiệt với sự có mặt của axit. Để làm dung môi, các dung môi rượu như metanol, etanol và dung môi tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp. Để làm bazơ, lithi hydroxit, kali hydroxit, natri hydroxit và bazơ tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp. Để làm axit, axit axetic, axit clohydric, axit sulfuric và axit tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra bằng phản ứng với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến  $100^{\circ}\text{C}$  với sự có mặt của axit.

Phương pháp sản xuất 13 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 13



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 13a

Hợp chất (M1) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (G1) phản ứng với hợp chất (F1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 13b

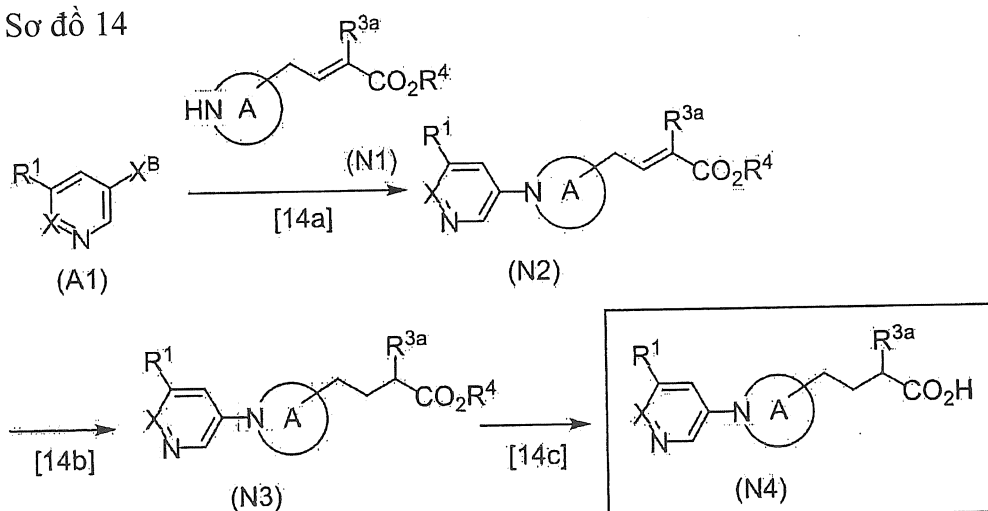
Hợp chất (M2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (M1) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 5b.

#### Bước 13c

Hợp chất (M3) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (M2) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 14 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 14





trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 14a

Hợp chất (N2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (N1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 14b

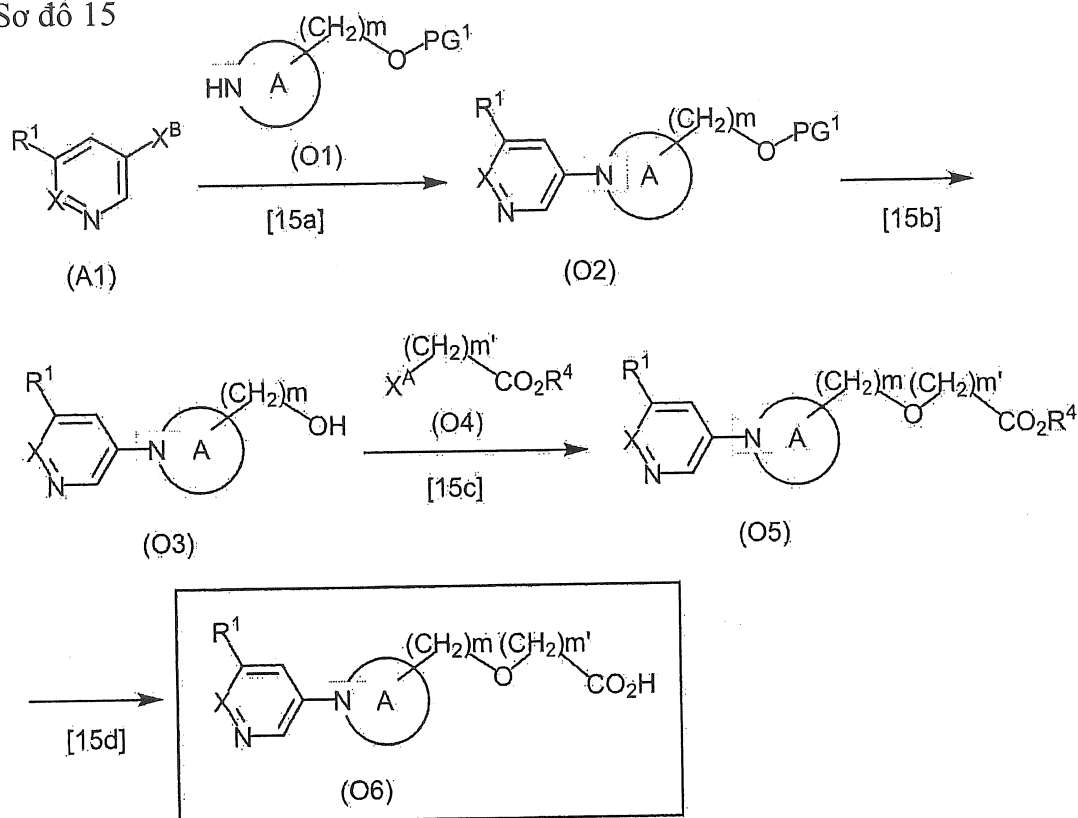
Hợp chất (N3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (N2) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 5b.

#### Bước 14c

Hợp chất (N4) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (N3) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 15 (khi A là nhóm dị vòng như morpholiny, pyrrolidiny, indoliny hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 15



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $X^A$  và  $X^B$  là các nguyên tử halogen,  $PG^1$  là nhóm bảo vệ hydroxyl, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 15a

Hợp chất (O2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (O1) phản ứng với hợp

chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 15b

Hợp chất (O3) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>1</sup> của hợp chất (O2) bằng phương pháp tổng quát.

#### Bước 15c

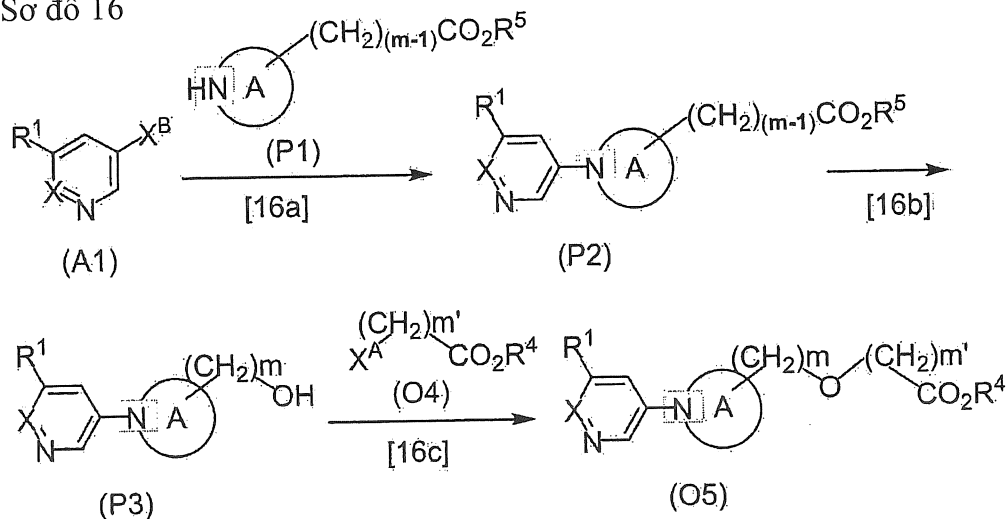
Hợp chất (O5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (O3) phản ứng với hợp chất (O4) trong dung môi với sự có mặt của bazơ và với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, butyllithi và bazơ tương tự. Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha bao gồm muối amoni bậc bốn halogen hóa, crown ete và chất xúc tác chuyển pha tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 120°C, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 15d

Hợp chất (O6) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (O5) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 16 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 16



trong đó R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> là alkyl, X<sup>A</sup> và X<sup>B</sup> là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như

được xác định ở trên.

#### Bước 16a

Hợp chất (P2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (P1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 16b

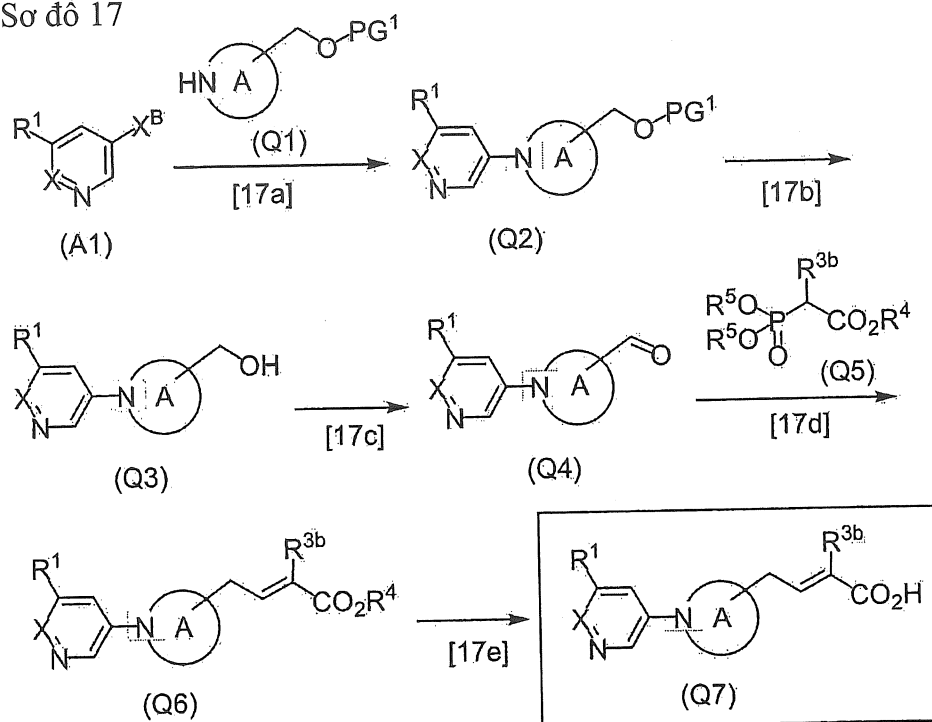
Hợp chất (P3) có thể được sản xuất bằng cách khử hợp chất (P2) bằng phương pháp tương tự với bước 4c.

#### Bước 16c

Hợp chất (O5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (P3) phản ứng với hợp chất (O4) bằng phương pháp tương tự với bước 15c.

Phương pháp sản xuất 17 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl, pyrrolidinyl, indolinyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 17



trong đó  $R^4$  và  $R^5$  là alkyl,  $X^B$  là nguyên tử halogen,  $PG^1$  là nhóm bảo vệ hydroxyl, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 17a

Hợp chất (Q2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (Q1) phản ứng với hợp chất (A1) bằng phương pháp tương tự với bước 7a.

#### Bước 17b

Hợp chất (Q3) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>1</sup> của hợp chất (Q2) bằng phương pháp tổng quát.

#### Bước 17c

Hợp chất (Q4) có thể được tạo ra bằng cách oxy hóa rượu bậc một của hợp chất (Q3) thành aldehyt bằng phương pháp tổng quát. Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được sản xuất trong các điều kiện phản ứng oxy hóa bằng cách sử dụng dimetyl sulfoxit như được mô tả trong Tetrahedron, 1978, 34, 1651-1660 hoặc trong các điều kiện phản ứng oxy hóa bằng cách sử dụng 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy không chứa gốc tự do như được mô tả trong Org. Synth., 1990, 69, 212-217, hoặc trong các điều kiện phản ứng oxy hóa bằng cách sử dụng Dess-Martin periodinan như được mô tả trong J. Org. Chem., 1983, 48, 4155-4156 và điều kiện tương tự.

#### Bước 17d

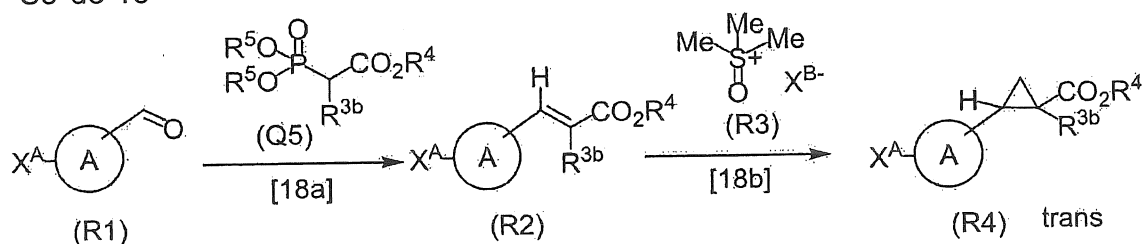
Hợp chất (Q6) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (Q4) phản ứng với chất phản ứng Wittig-Horner (Q5) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydrua, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, đặc biệt là từ 0°C đến 60°C.

#### Bước 17e

Hợp chất (Q7) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (Q6) bằng phương pháp tương tự với bước 1c.

Phương pháp sản xuất 18 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 18



trong đó R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> là alkyl, X<sup>A</sup> và X<sup>B</sup> là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như

được xác định ở trên.

#### Bước 18a

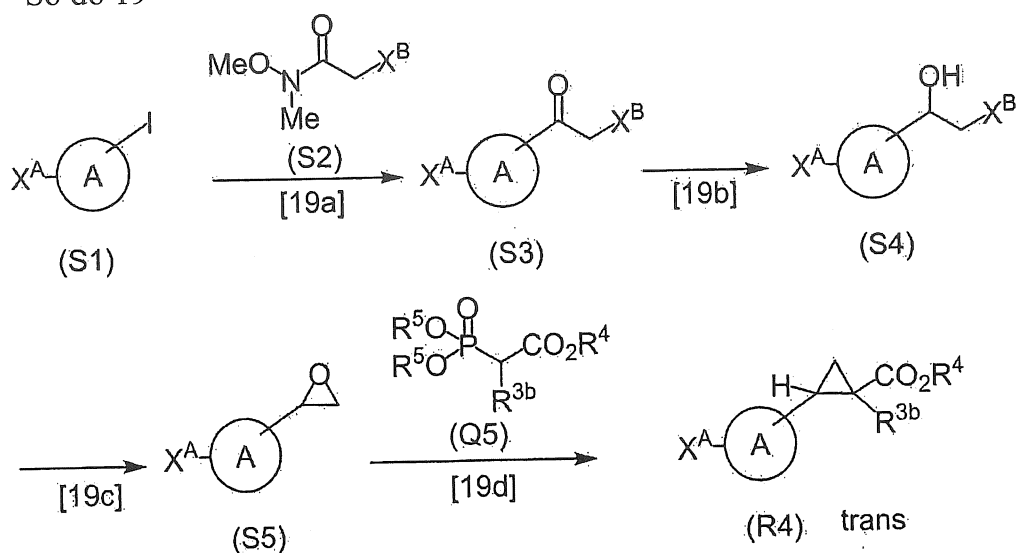
Hợp chất (R2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (R1) phản ứng với chất phản ứng Wittig-Horner (Q5) bằng phương pháp tương tự với bước 17d.

#### Bước 18b

Hợp chất (R4) có thể được tạo ra bằng phản ứng Corey-Chaykovsky của hợp chất (R2) và hợp chất (R3). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364.

Phương pháp sản xuất 19 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)

#### Sơ đồ 19



trong đó R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> là alkyl, X<sup>A</sup> và X<sup>B</sup> là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 19a

Hợp chất (S3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (S1) phản ứng với hợp chất (S2) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Để làm dung môi, các dung môi ete như tetrahydrofuran có thể được sử dụng. Để làm bazơ, các alkyl kim loại như butyllithi, isopropyl magie clorua và bazơ tương tự có thể được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 100°C, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 19b

Hợp chất (S4) có thể được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất (S3) bằng chất khử trong dung môi. Để làm dung môi, dung môi hỗn hợp của các dung môi ete như tetrahydrofuran, và các dung môi rượu như metanol, etanol, 2-propanol và dung môi rượu tương tự có thể được sử dụng. Để làm chất khử, natri bohydrua và chất khử tương tự được sử dụng. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-78^{\circ}\text{C}$  đến  $100^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, tốt hơn là dạng quay quang có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phản ứng chuyển hydro không đối xứng Noyori được mô tả trong J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2521-2522.

#### Bước 19c

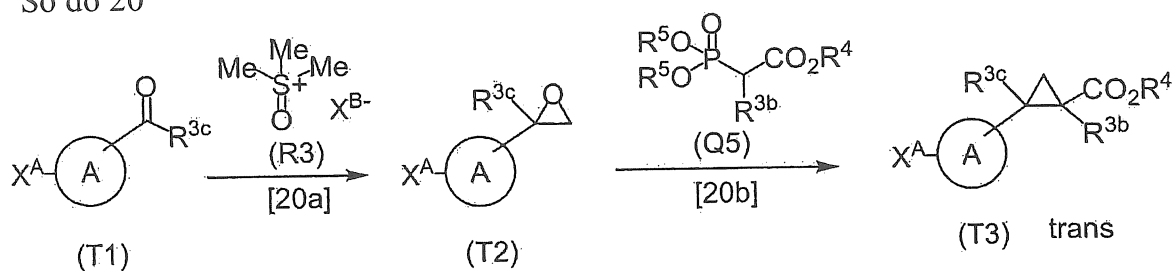
Hợp chất (S5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (S4) phản ứng trong dung môi với sự có mặt của bazơ với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, kali hexametyl disilazit, lithi diisopropylamit, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và bazơ tương tự. Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha bao gồm muối amoni bậc bốn halogen hóa, crown ete và chất xúc tác chuyển pha tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-40^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 19d

Hợp chất (R4) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (S5) phản ứng với chất phản ứng Wittig-Horner (Q5) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydrua, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến  $60^{\circ}\text{C}$ .

Phương pháp sản xuất 20 (khi A là aryl hoặc heteroaryl như phenyl, pyridyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 20



trong đó  $R^4$  và  $R^5$  là alkyl,  $X^A$  và  $X^B$  là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 20a

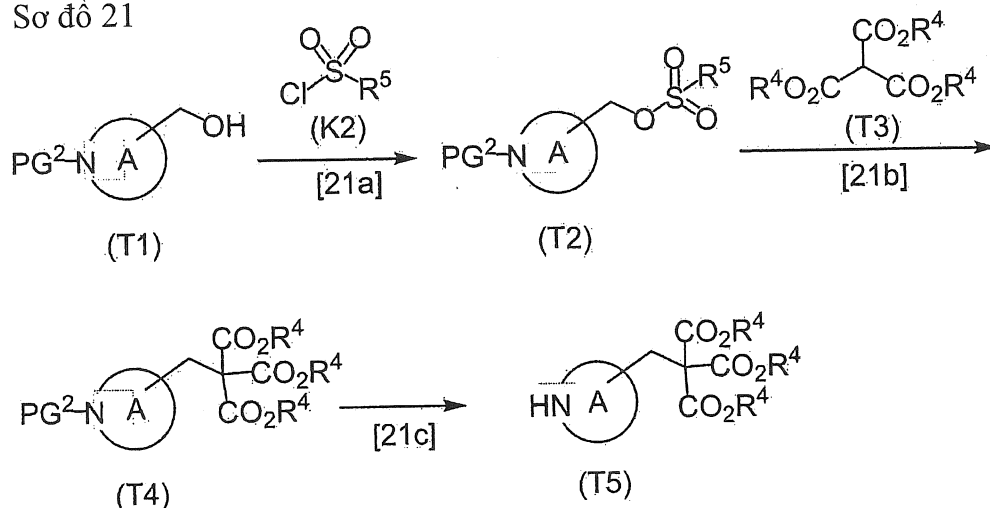
Hợp chất (T2) có thể được tạo ra bằng phản ứng Corey-Chaykovsky của hợp chất (T1) và hợp chất (R3). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364.

Bước 20b

Hợp chất (T3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (T2) phản ứng với chất phản ứng Wittig-Horner (Q5) bằng phương pháp tương tự với bước 19d.

Phương pháp sản xuất 21 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 21



trong đó  $R^4$  là alkyl,  $R^5$  là alkyl hoặc aryl,  $PG^2$  là nhóm bảo vệ amin, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 21a

Hợp chất (T2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (T1) phản ứng với hợp chất (K2) bằng phương pháp tương tự với bước 11a.

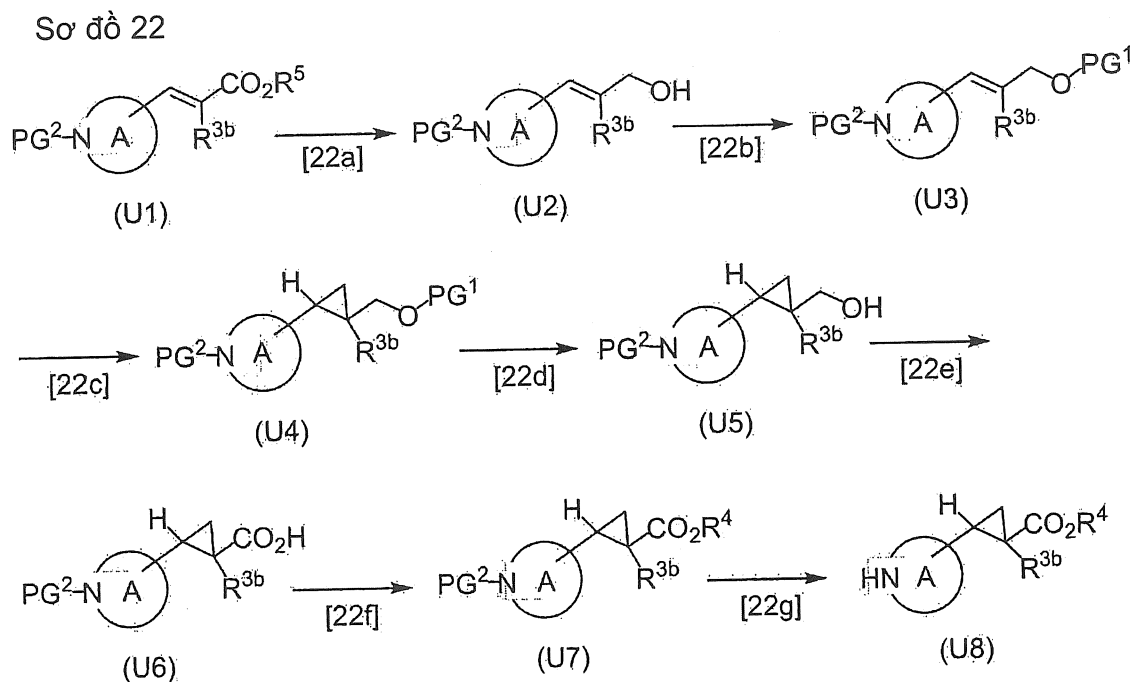
## Bước 21b

Hợp chất (T4) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (T2) phản ứng với hợp chất (T3) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, kali hexametyl disilazit, lithi diisopropylamit và bazơ tương tự. Để tăng tốc phản ứng, natri iodua, kali iodua, xesi iodua và chất tương tự có thể cũng được bổ sung. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

## Bước 21c

Hợp chất (T5) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>2</sup> của hợp chất (T4) bằng phương pháp tổng quát.

Phương pháp sản xuất 22 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyll hoặc nhóm tương tự)



trong đó R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> là alkyl, PG<sup>1</sup> là nhóm bảo vệ hydroxyl, PG<sup>2</sup> là nhóm bảo vệ amin, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

## Bước 22a

Hợp chất (U2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (U1) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 4c.



## Bước 22b

Hợp chất (U3) có thể được tạo ra bằng cách bảo vệ nhóm hydroxyl của hợp chất (U2) bằng PG<sup>1</sup> bằng phương pháp tổng quát.

## Bước 22c

Hợp chất (U4) có thể được tạo ra bởi phản ứng Simmons-Smith của hợp chất (U3). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong Tetrahedron Lett., 1966, 28, 3353-3354.

## Bước 22d

Hợp chất (U5) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>1</sup> của hợp chất (U4) bằng phương pháp tổng quát.

## Bước 22e

Hợp chất (U6) có thể được tạo ra bằng cách oxy hóa rượu bậc một của hợp chất (U5) thành axit carboxylic bằng phương pháp tổng quát. Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được sản xuất trong các điều kiện phản ứng oxy hóa bằng cách sử dụng 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy không chứa gốc tự do như chất được mô tả trong Org. Synth., 2005, 81, 195-203 hoặc các điều kiện phản ứng oxy hóa bằng cách sử dụng ruteni (IV) oxit như chất được mô tả trong Tetrahedron, 1972, 28, 4259-4266.

## Bước 22f

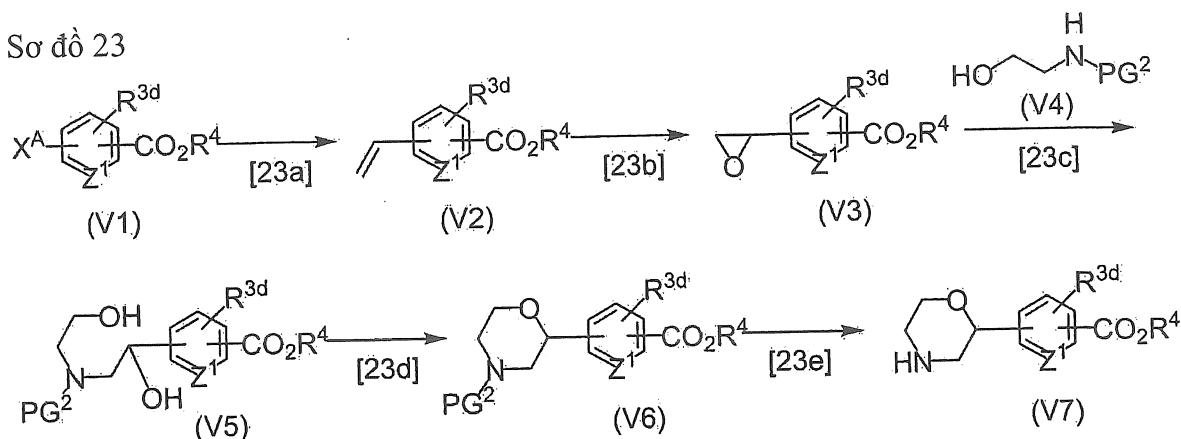
Hợp chất (U7) có thể được tạo ra bởi phương pháp tổng quát để chuyển hóa axit carboxylic thành este như phương pháp cho hợp chất (U6) phản ứng với rượu với sự có mặt của chất ngưng tụ, phương pháp cho hợp chất hợp chất (U6) phản ứng với chất alkyl hóa với sự có mặt của bazơ và chất tương tự.

## Bước 22g

Hợp chất (U8) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>2</sup> của hợp chất (U7) bằng phương pháp tổng quát.

Phương pháp sản xuất 23 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyl hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 23



trong đó  $Z^1$  là  $-N=$  hoặc  $-CH=$ ,  $R^4$  là alkyl,  $X^A$  là nguyên tử halogen,  $PG^2$  là nhóm bảo vệ amin, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 23a

Hợp chất (V2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (V1) phản ứng với este của axit vinylboronic bằng phương pháp tương tự với bước 1b.

#### Bước 23b

Hợp chất (V3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (V2) phản ứng với chất phản ứng halogen hóa trong dung môi, và xử lý bằng bazơ. Để làm dung môi, tốt hơn là dung dịch nước hỗn hợp của tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon, axeton, rượu tert-butylic và dung môi tương tự có thể được sử dụng. Ví dụ về chất phản ứng halogen hóa bao gồm N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit và chất phản ứng halogen hóa tương tự. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, trikali phosphat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-20^\circ\text{C}$  đến  $100^\circ\text{C}$ , tốt hơn là từ  $0^\circ\text{C}$  đến  $60^\circ\text{C}$ .

#### Bước 23c

Hợp chất (V5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (V3) phản ứng với hợp chất (V4) trong dung môi với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và N-metylpyrrolidon. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali

bis(trimetylsilyl)amit và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 180°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

### Bước 23d

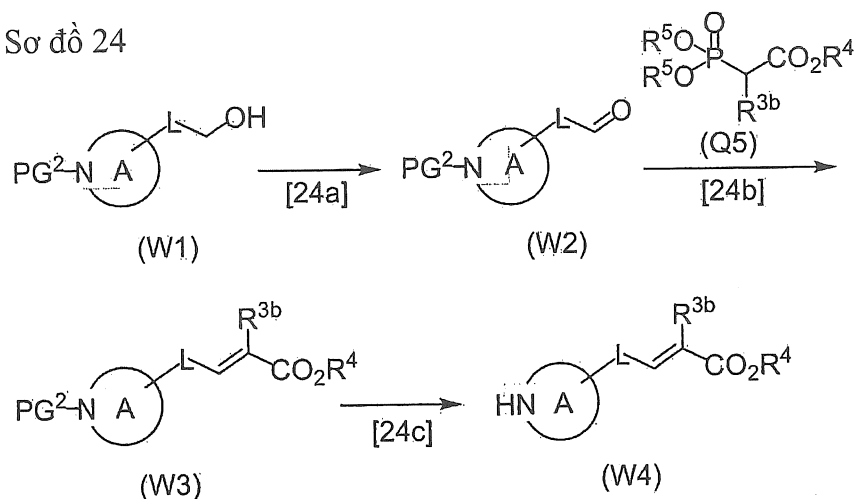
Hợp chất (V6) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (V5) phản ứng trong dung môi với sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và chất phản ứng phosphin. Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu bao gồm diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, di-tert-butyl azodicarboxylat, 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin, di-p-nitrobenzyl azodicarboxylat, 1,1'-azobis(N,N'-diisopropylformamit), 1,6-dimetyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazoxin-2,5-dion, N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit, di-p-clobenzyl azodicarboxylat, di-2-metoxyletyl azodicarboxylat và chất phản ứng Mitsunobu tương tự. Ví dụ về chất phản ứng phosphin bao gồm triphenylphosphin, tri-n-butylphosphin, tri-n-octylphosphin, trixyclohexylphosphin, diphenyl-2-pyridylphosphin và chất phản ứng phosphin tương tự. Khi chất phản ứng Tsunoda như xyanometylentributylphosphoran, xyanometylentrimetylphosphoran và chất phản ứng Tsunoda tương tự được sử dụng, phản ứng này cũng tốt hơn là diễn ra ngay cả khi không có mặt của chất phản ứng phosphin. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, dicloetan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 100°C, tốt hơn là từ 0°C đến 70°C.

### Bước 23e

Hợp chất (V7) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ PG<sup>2</sup> của hợp chất (V6) bằng phương pháp tổng quát.

Phương pháp sản xuất 24 (khi A là nhóm dị vòng như morpholinyll hoặc nhóm tương tự)

Sơ đồ 24



trong đó  $R^4$  và  $R^5$  là alkyl,  $\text{PG}^2$  là nhóm bảo vệ amin, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 24a

Hợp chất (W2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (W1) phản ứng bằng phương pháp tương tự với bước 17c.

Bước 24b

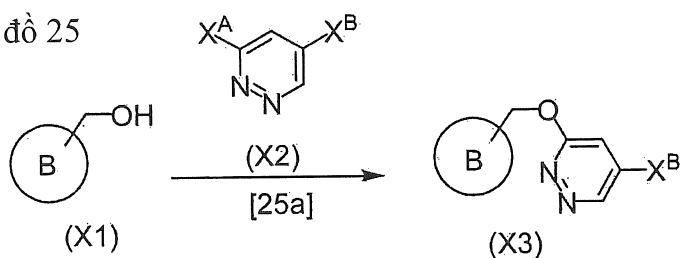
Hợp chất (W3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (W2) phản ứng với chất phản ứng Wittig-Horner (Q5) bằng phương pháp tương tự với bước 17d.

Bước 24c

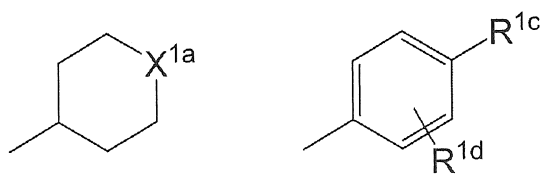
Hợp chất (W4) có thể được tạo ra bằng cách loại bỏ  $\text{PG}^2$  của hợp chất (W3) bằng phương pháp tổng quát.

Phương pháp sản xuất 25

Sơ đồ 25



trong đó  $\text{X}^{\text{A}}$  và  $\text{X}^{\text{B}}$  là các nguyên tử halogen, vòng B là



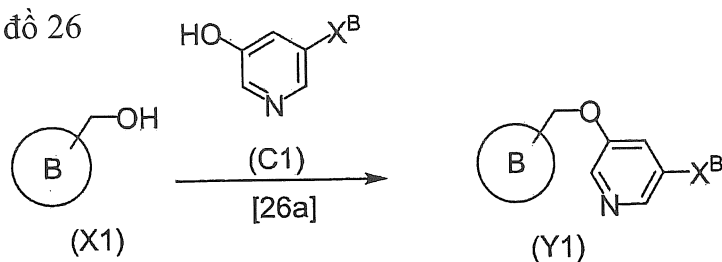
và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 25a

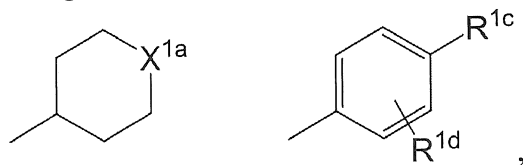
Hợp chất (X3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (X1) phản ứng với hợp chất (X2) trong dung môi với sự có mặt của bazơ và với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ về dung môi bao gồm toluen, benzen, xylen, diclometan, dicloetan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dietyl ete, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon có thể đề cập đến. Ví dụ về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, butyllithi và bazơ tương tự. Đặc biệt tốt hơn là, phản ứng này diễn ra bằng cách sử dụng natri hydrua, butyllithi. Ví dụ về chất xúc tác chuyển pha bao gồm muối amoni bậc bốn halogen hóa, crown ete và chất xúc tác chuyển pha tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C.

Phương pháp sản xuất 26

Sơ đồ 26



trong đó  $X^B$  là nguyên tử halogen, vòng B là



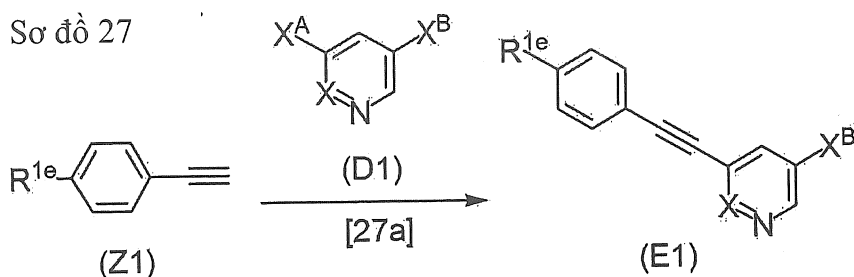
và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 26a

Hợp chất (Y1) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (X1) phản ứng với hợp chất (C1) bằng phương pháp tương tự với bước 3b.

Phương pháp sản xuất 27

Sơ đồ 27



trong đó  $X^A$  và  $X^B$  là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 27a

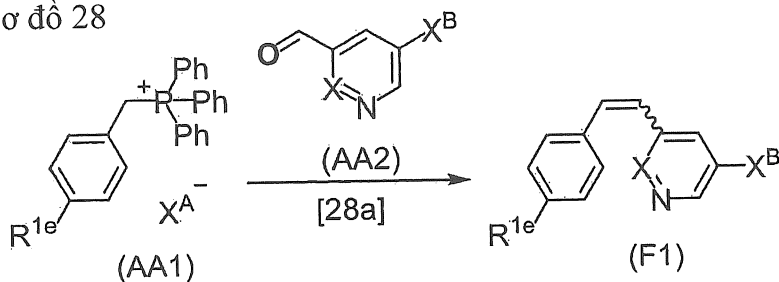
Hợp chất (E1) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (Z1) phản ứng với hợp chất (D1) trong dung môi với sự có mặt hoặc vắng mặt của lượng xúc tác của đồng iodua với sự có mặt của phức chất kim loại chuyển tiếp và bazơ. Để làm dung môi, toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrrolidon và dung môi tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp. Để làm phức chất kim loại chuyển tiếp, phức chất paladi hóa trị 0 như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) hoặc bis(tri-xyclohexylphosphin)paladi(0), hoặc phức chất paladi hóa trị 2 như paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-ortho-tolylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-xyclohexylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(benzonitril)paladi(II) diclorua, bis(axetonitril)paladi(II) diclorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua hoặc bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) được sử dụng.

Ngoài ra, phối tử thích hợp có thể được bổ sung vào phức chất kim loại chuyển tiếp. Các ví dụ về phối tử thích hợp bao gồm tri-tert-butylphosphin, tri-xyclohexylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ( $\pm$ )-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, tri(ortho-tolyl)phosphin, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-[di-tert-butylphosphino]feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten, di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin, (S)-1-[(1R)-2-(diphenylphosphino)feroxenyl]etyl-dixyclohexylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-

2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl và phối tử tương tự. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri axetat, kali axetat, trikali phosphat, dikali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, triethylamin, diisopropyletylamin, diisopropylamin và bazơ tương tự. Lượng phức chất kim loại chuyển tiếp cần được sử dụng là 0,01 - 0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,03 - 0,1 đương lượng, liên quan tới hợp chất (Z1). Lượng bazơ cần được sử dụng là 1 - 10 đương lượng, tốt hơn là 2 - 7 đương lượng, liên quan tới hợp chất (Z1). Đặc biệt tốt hơn là, nó có thể được tạo ra bằng phương pháp sử dụng các điều kiện phản ứng như các điều kiện phản ứng được mô tả trong J. Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49.

#### Phương pháp sản xuất 28

Sơ đồ 28



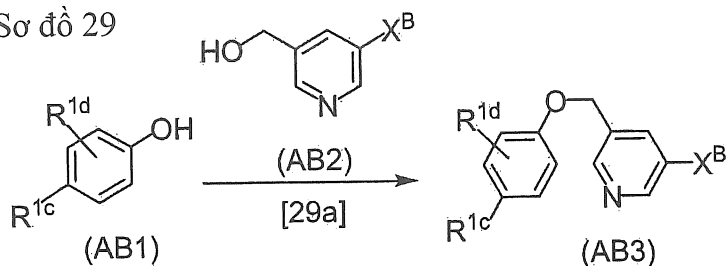
trong đó  $X^A$  và  $X^B$  là các nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

#### Bước 28a

Hợp chất (F1) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (AA1) phản ứng với hợp chất (AA2) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Để làm dung môi, các dung môi ete như tetrahydrofuran và các dung môi amit như N,N-dimetylformamid có thể được sử dụng một cách thích hợp. Ví dụ về bazơ bao gồm natri hydrua, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, butyllithi và bazơ tương tự. Tốt hơn là, phản ứng này diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-78^{\circ}\text{C}$  đến  $60^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ trong phòng.

#### Phương pháp sản xuất 29

Sơ đồ 29



trong đó  $X^B$  là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 29a

Hợp chất (AB3) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (AB1) phản ứng với hợp chất (AB2) bằng phương pháp tương tự với bước 3b.

Hợp chất của sáng chế thu được theo cách như vậy có thể được tách riêng và tinh chế bằng các phương pháp tách thực chất là đã biết, chẳng hạn, cô đặc, cô đặc dưới áp suất giảm, chiết dung môi, kết tinh, kết tinh lại, sắc ký và phương pháp tương tự. Khi hợp chất của sáng chế thu được dưới dạng tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối mục tiêu bằng phương pháp thực chất là đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp đã biết. Khi hợp chất thu được dưới dạng muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc muối mục tiêu khác bằng phương pháp thực chất là đã biết hoặc phương pháp tương tự với phương pháp đã biết.

Hợp chất của sáng chế có nhóm bazơ và nhóm axit trong phân tử. Do vậy, ví dụ về muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng bao gồm muối kim loại, muối amoni, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, các muối với các axit amin có tính bazơ, các muối với các axit amin axit và muối tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, muối bari và muối tương tự; muối nhôm và muối tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về các muối với các bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dicyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và bazơ tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về các muối với các axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit tương tự.



Ví dụ được ưu tiên về các muối với các axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và axit tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về các muối với các axit amin bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và chất tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về các muối với axit amino có tính axit bao gồm các muối với axit aspartic, axit glutamic và axit tương tự.

Hợp chất của sáng chế cũng bao gồm, ngoài hợp chất (1) nêu trên và muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng, các hydrat và các solvat của chúng.

Khi hợp chất của sáng chế có chất đồng phân như chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân miền, chất đồng phân quay và chất đồng phân tương tự, tất cả các chất đồng phân này và các hỗn hợp được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Chẳng hạn, khi hợp chất của sáng chế chứa chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học được phân giải từ raxemat cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Các chất đồng phân này có thể thu được dưới dạng các sản phẩm đơn lẻ tương ứng bằng phương pháp tổng hợp, phương pháp tách (ví dụ, cô đặc, chiết dung môi, sắc ký cột, kết tinh lại) thực chất là đã biết.

Hơn nữa, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee (enantiometric excess)) có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp HPLC không đối xứng so với chất chuẩn. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể được tính như sau:

$$[(R \text{ mol}-S \text{ mol})/(R \text{ mol}+S \text{ mol})] \times 100\%$$

Trong công thức, R mol và S mol là các phân đoạn mol của R và S trong hỗn hợp sao cho R mol+S mol = 1. Ngoài ra, lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể cũng được tính từ mức quay quang đặc hiệu của chất đồng phân đối ảnh mong muốn và tính như sau:

$$ee = ([\alpha - \text{Obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100\%$$

Hợp chất của sáng chế có thể là tinh thể, được bao hàm trong hợp chất của sáng chế cho dù nó là dạng đơn tinh thể hoặc nó là hỗn hợp dạng tinh thể. Tinh thể có thể được tạo ra nhờ kết tinh bằng cách áp dụng phương pháp kết tinh thực chất là đã biết. Ngoài ra, hợp chất của sáng chế có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể chấp nhận được về mặt dược lý. Như được sử dụng ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là

chất kết tinh bao gồm hai hoặc nhiều chất rắn dạng hạt ở nhiệt độ trong phòng, trong đó mỗi chất rắn có các tính chất vật lý khác nhau (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ ổn định). Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được tạo ra bằng phương pháp đồng kết tinh thực chất là đã biết.

Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ) và tương tự cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết sau đây bằng cách dựa vào các ví dụ và các ví dụ thực nghiệm, mà không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trong các ví dụ, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng.

Me: metyl

Et: etyl

iPr: isopropyl

tBu: tert-butyl

Ph: phenyl

Bn: benzyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

TBDPS: tert-butyldiphenylsilyl

Ms: metansulfonyl

Tf: triflometansulfonyl

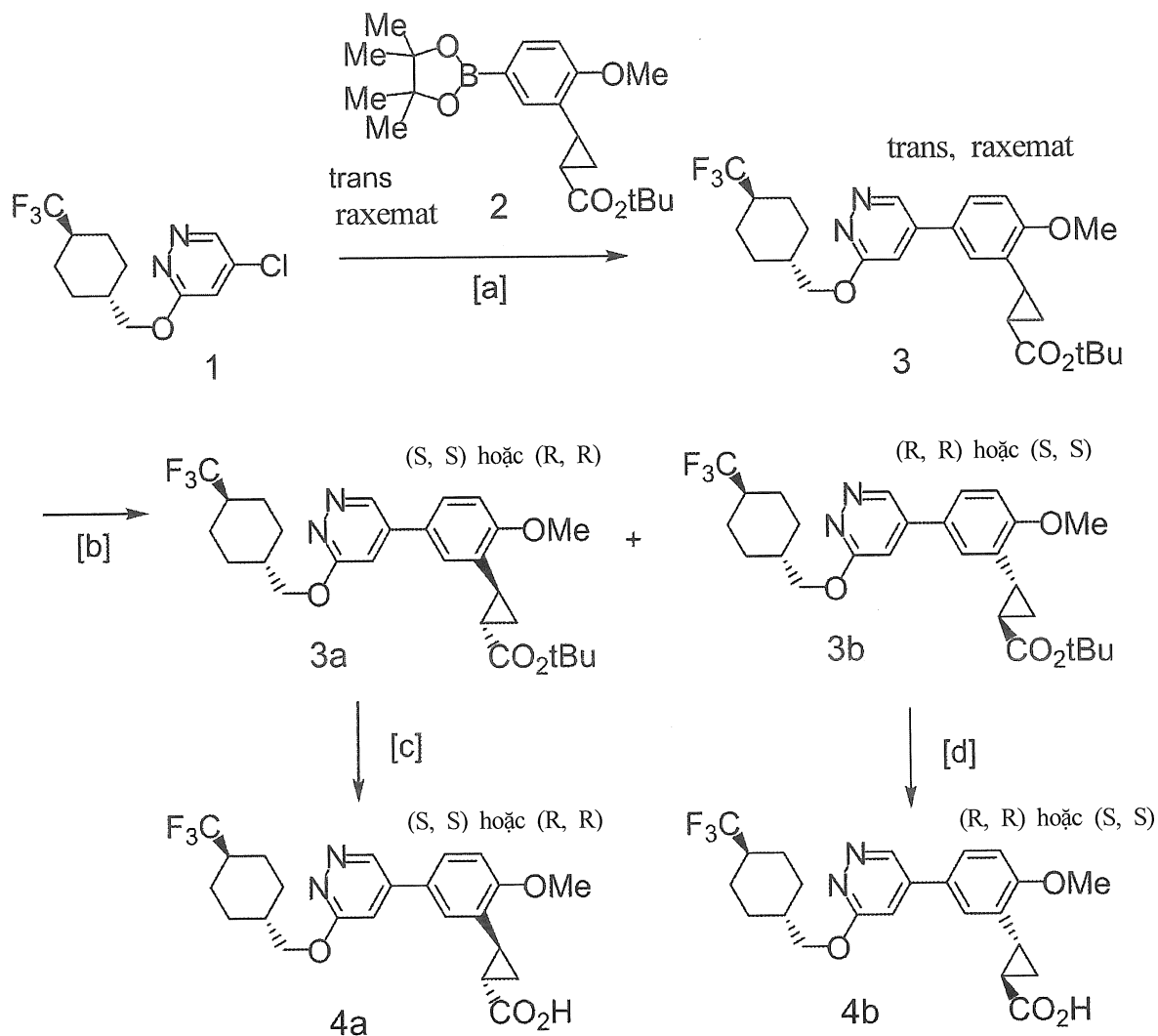
Ts: 4-toluensulfonyl

HPLC: sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography)

### Ví dụ 1

Axit (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (200mg, 679 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 44, bước a, và hợp chất 2 (508mg, 1,36mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 1, bước c, trong 1,4-dioxan (10ml) được bổ sung dung dịch của kali cacbonat (188mg, 1,36mmol) trong nước (1,0ml), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (62mg, 68 $\mu$ mol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (129mg, 271 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và lọc qua xelit. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký NH silicagel và phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (207mg, 60,2%). MS(ESI)m/z: 507(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Tách không đối xứng hợp chất 3 (170mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30×250, tert-butyl methyl ete:metanol:diethylamin=95:5:0,1, 20ml/phút) tạo ra hợp chất 3a (82,4mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 17 phút) và hợp chất 3b (81,1mg, 99,3%ee, đỉnh ở thời gian lưu 23 phút).

#### Bước c

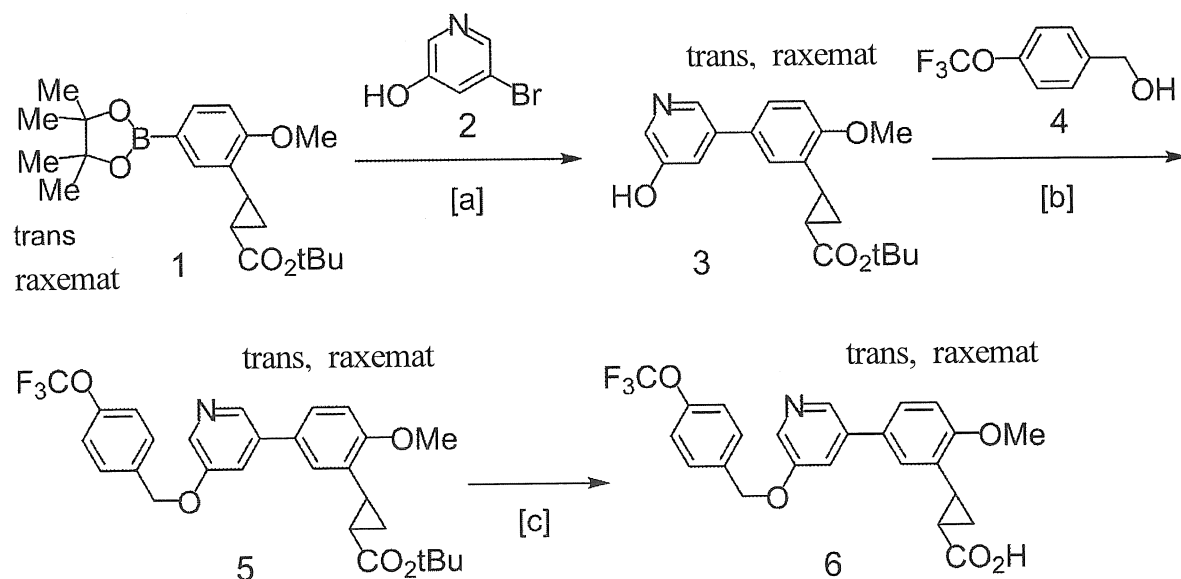
Dung dịch của hợp chất 3a (82,4mg, 160μmol) trong diclometan (2,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (249μl), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phân bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4a (54,3mg, 74,1%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 1-1. MS(ESI)m/z: 451(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 3b (81,1mg, 160μmol) trong diclometan (2,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (245μl), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được bổ sung thêm axit trifloaxetic (122μl), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phân bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4b (56,1mg, 77,8%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 1-2. MS(ESI)m/z: 451(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 2

Axit trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (2,37g, 6,33mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 1, bước c, và hợp chất 2 (1,00g, 5,75mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (3,66g, 17,2mmol) trong nước (2ml) và bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (204mg, 287 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (894mg, 45,6%). MS(APCI)m/z: 342(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

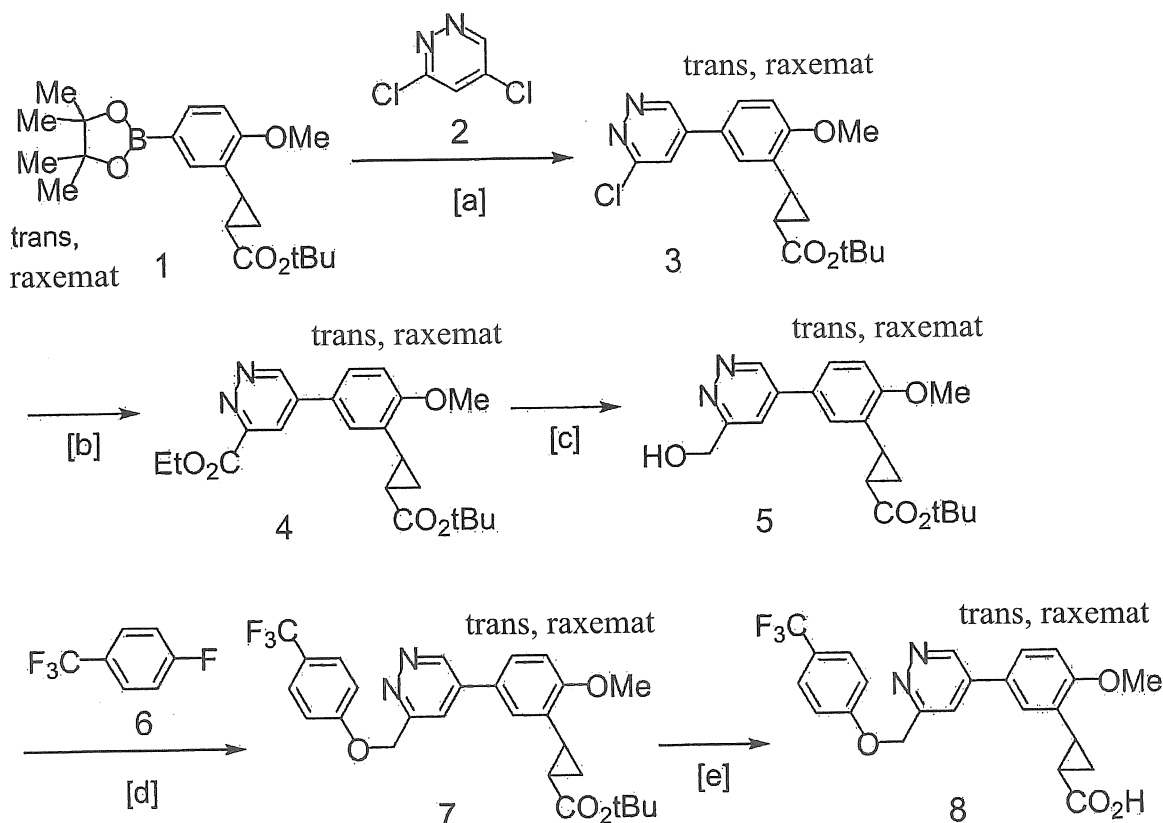
Dung dịch của hợp chất 3 (60,0mg, 176 $\mu$ mol) và hợp chất 4 (64,0 $\mu$ l, 439 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung triphenylphosphin (115mg, 439 $\mu$ mol) và bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (103mg, 439 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (46,2mg, 51,0%). MS(ESI)m/z: 516(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 5 (44,0mg, 85,4 $\mu$ mol) trong diclometan (1,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (653 $\mu$ l), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) và tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (23,9mg, 61,0%). MS(APCI)m/z: 460(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 3

Axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[4-(triflometyl)phenoxy]metyl}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropan carboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (1,26g, 3,36mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 1, bước c, hợp chất 2 (500mg, 3,36mmol) trong toluen (13ml) được bổ sung dung dịch của kali florua (487mg, 8,39mmol) trong nước (3,4ml), paladi(II) axetat (37,7mg, 168 $\mu$ mol) và 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)feroxen (119mg, 168 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 70°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và rửa bằng etyl axetat (50ml). Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và phân bố được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (398mg, 32,9%). MS(ESI)m/z: 361,363(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3 (370mg, 1,03mmol) trong N,N-dimetylformamit (4,0ml) và etanol (1,0ml) được bổ sung natri axetat (168mg, 2,05mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (83,7mg, 103 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí cacbon monoxit trong điều kiện gia nhiệt ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etanol (1,0ml) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (83,7mg, 103 $\mu$ mol), và hỗn hợp này

được khuấy trộn trong môi trường khí cacbon monoxit trong điều kiện gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (30ml) và etyl axetat (30ml) được bổ sung, và hỗn hợp được lọc qua xelit. Phần lọc được tách pha, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30ml) và nước muối bão hòa (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký NH silicagel để tạo ra hợp chất 4 (98,3mg, 24,1%). MS(ESI)m/z: 399(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Huyền phù hỗn hợp của hợp chất 4 (95,0mg, 239μmol) trong etanol (3,0ml) và tetrahydrofuran (0,50ml) được bổ sung natri bohryua (18,0mg, 477μmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 1,5 giờ trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (45,5mg, 53,5%). MS(ESI)m/z: 357(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

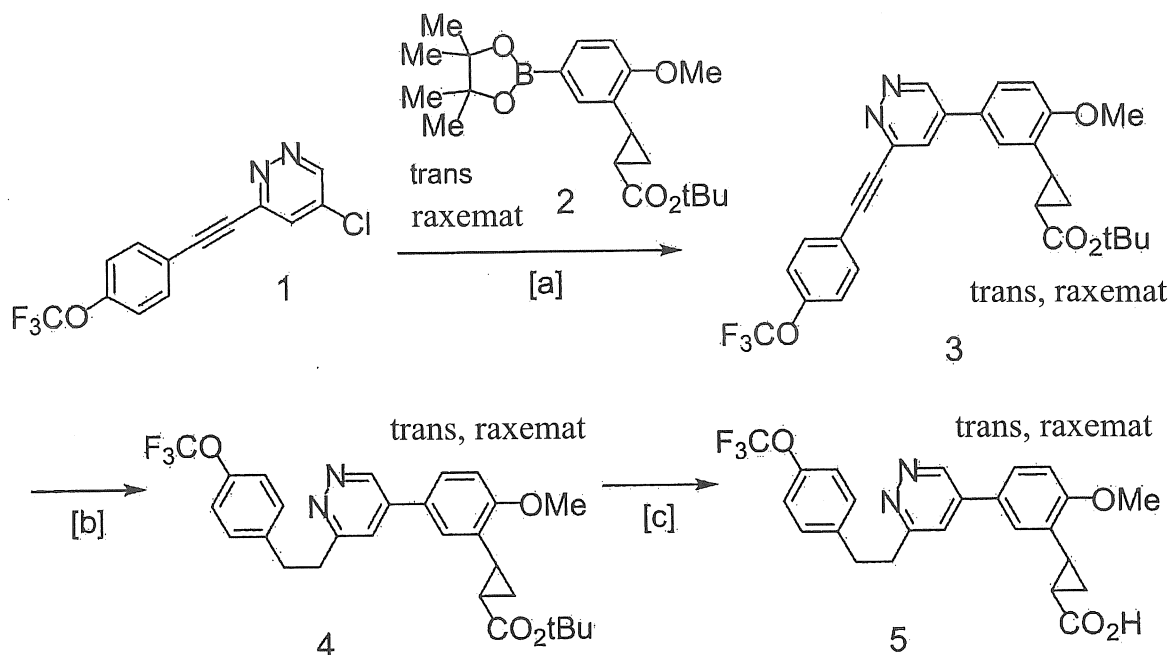
Dung dịch của hợp chất 5 (68,6mg, 160μmol) và hợp chất 6 (66,3mg, 404μmol) trong N,N-dimetylformamit (2,1ml) được bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng, 41,2mg, 1,03mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 7 (14,6mg, 28,9%). MS(ESI)m/z: 501(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch của hợp chất 7 (14,6mg, 29,2μmol) trong diclometan (1,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (100μl), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 8 (11,2mg, 86,4%). MS(ESI)m/z: 445(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 4

Axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropan carboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (80,0mg, 268 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 46, bước a, và hợp chất 2 (201mg, 536 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 1, bước c, trong 1,4-dioxan (2,4ml) được bổ sung dung dịch của kali cacbonat (74,1mg, 536 $\mu$ mol) trong nước (0,24ml), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (25mg, 27 $\mu$ mol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (51,1mg, 107 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng phép sắc ký NH silicagel để tạo ra hợp chất 3 (52,2mg, 38,2%). MS(ESI)m/z: 511(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (50mg, 98 $\mu$ mol) trong metanol (3,0ml) được bổ sung 10%-paladi/cacbon (10mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom, lọc qua xelit, và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được hòa tan trong metanol (3,0ml), 10%-paladi/cacbon (10mg) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng clorofom và lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4 (44mg, 88%). MS(ESI)m/z: 515(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

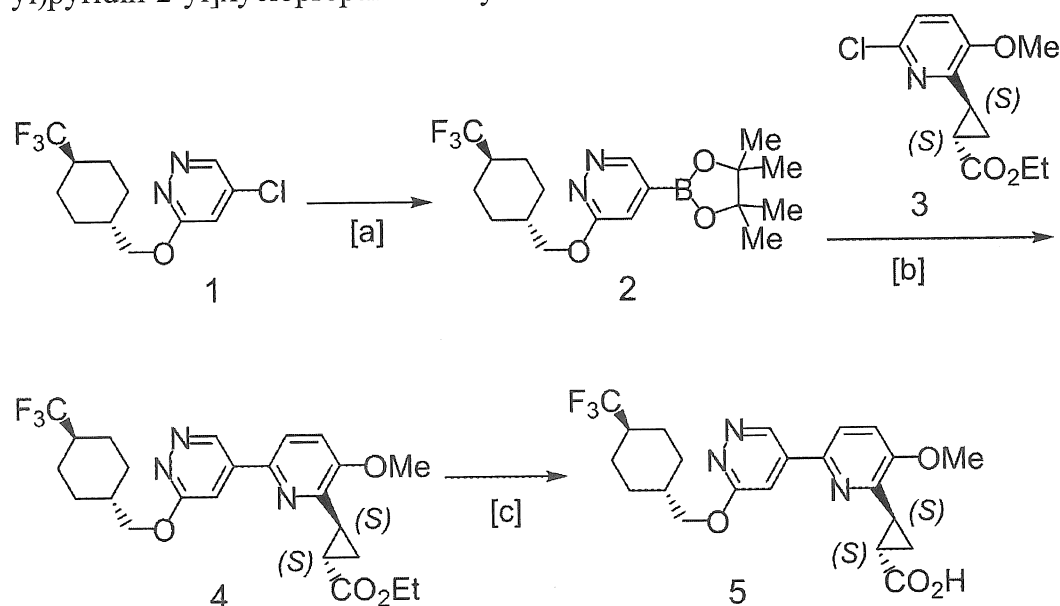
Dung dịch của hợp chất 4 (40mg, 78 $\mu$ mol) trong diclometan (1,6ml) được bổ



sung axit trifloaxetic (0,80ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (36mg). MS(ESI)m/z: 459(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5

Axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (1,81g, 6,14mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 44, bước a, và bis(pinacolato)diboran (2,49g, 9,82mmol) trong 1,4-dioxan (61ml) được bổ sung kali axetat (1,81g, 18,4mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (337mg, 368μmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (351mg, 736μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, và chất rắn tạo ra được pha loãng bằng nước và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất 2 (1,78g, 75,2%). MS(APCI)m/z: 387(M+1)<sup>+</sup>.

Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (384mg, 1,50mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 2, bước d, và hợp chất 2 (645mg, 1,67mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (1,95g, 9,19mmol) trong nước (3,0ml) và chất tiền xúc tác X-Phos aminobiphenyl paladi clorua (66mg, 84μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm chất tiền xúc tác X-Phos aminobiphenyl paladi clorua (65,7mg,

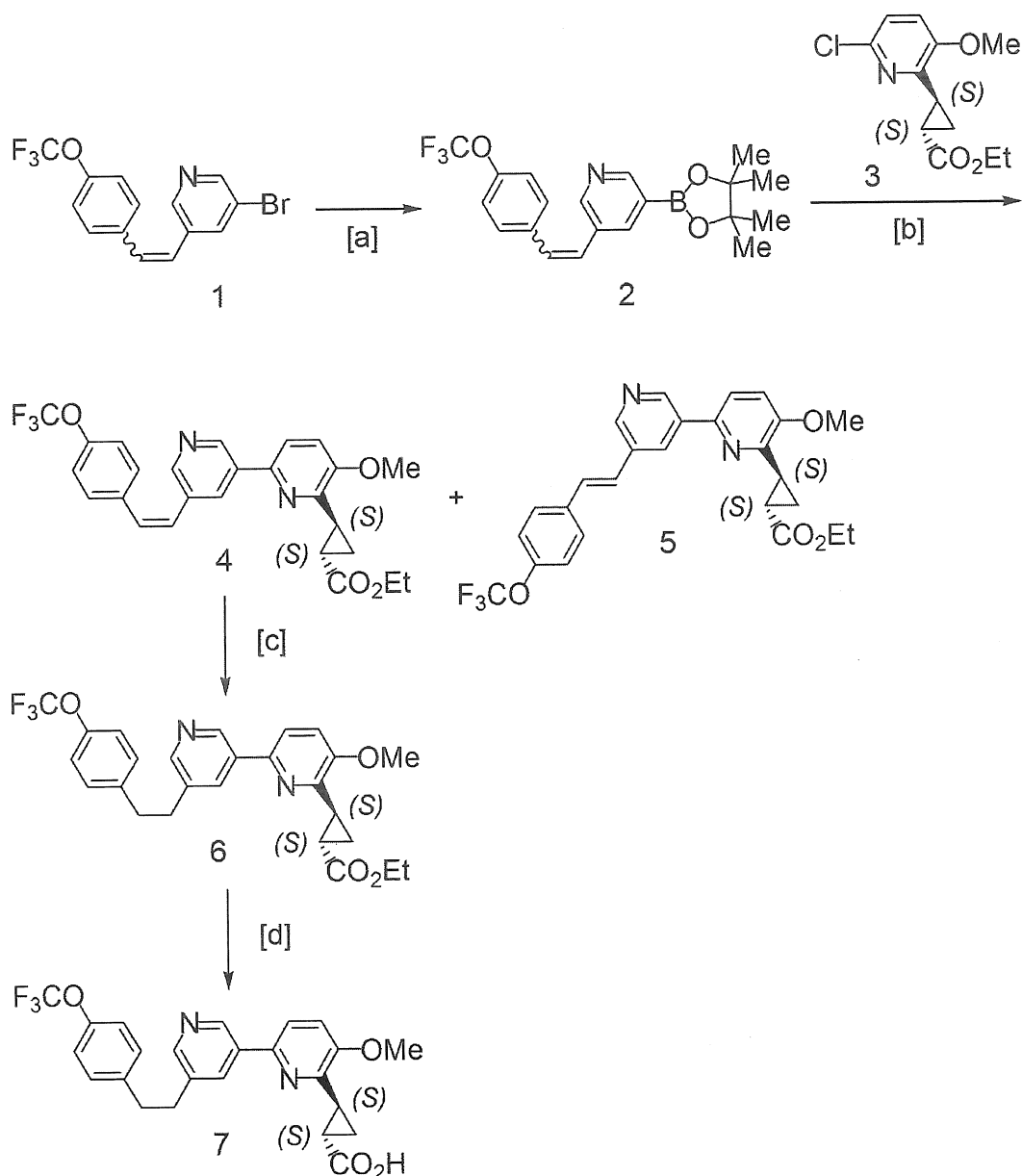
83,5 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (25ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký NH silicagel để tạo ra hợp chất 4 (380mg, 38,0%). MS(ESI)m/z: 480(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (73,0mg, 152 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (2,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,50ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (4ml), trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2ml), và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 5 (57,0mg, 82,9%). MS(ESI)m/z: 452(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 6

Axit (1S,2S)-2-(5-metoxy-5'-{2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropan carboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (600mg, 1,74mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 45, bước b, và bis(pinacolato)diboran (487mg, 1,92mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) được bổ sung kali axetat (513mg, 5,23mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (64mg, 87 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (40ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat (40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20ml) và nước muối bão hòa (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phân bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel cột để tạo ra hợp chất 2 (746mg) dưới dạng hỗn hợp cis/trans. MS(ESI)m/z: 310(M+1)<sup>+</sup>.

### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (196mg, 767 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 2, bước d, và hợp chất 2 (300mg, 767 $\mu$ mol) trong 1,4-dioxan (5,4ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (488mg, 2,30mmol) trong nước (0,60ml), và bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (27mg, 37 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel và tinh chế thêm bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) để tạo ra hợp chất 4 (125mg, 33,7%) và hợp chất 5 (75mg, 20%). MS(ESI)m/z: 485(M+1)<sup>+</sup>. 485(M+1)<sup>+</sup>.

### Bước c

Dung dịch của hợp chất 4 (120mg, 248 $\mu$ mol) trong metanol (2,4ml) được bổ sung 10%-paladi/cacbon (24mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng clorofom, và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (87,5mg, 72,6%). MS(APCI)m/z: 487(M+1)<sup>+</sup>.

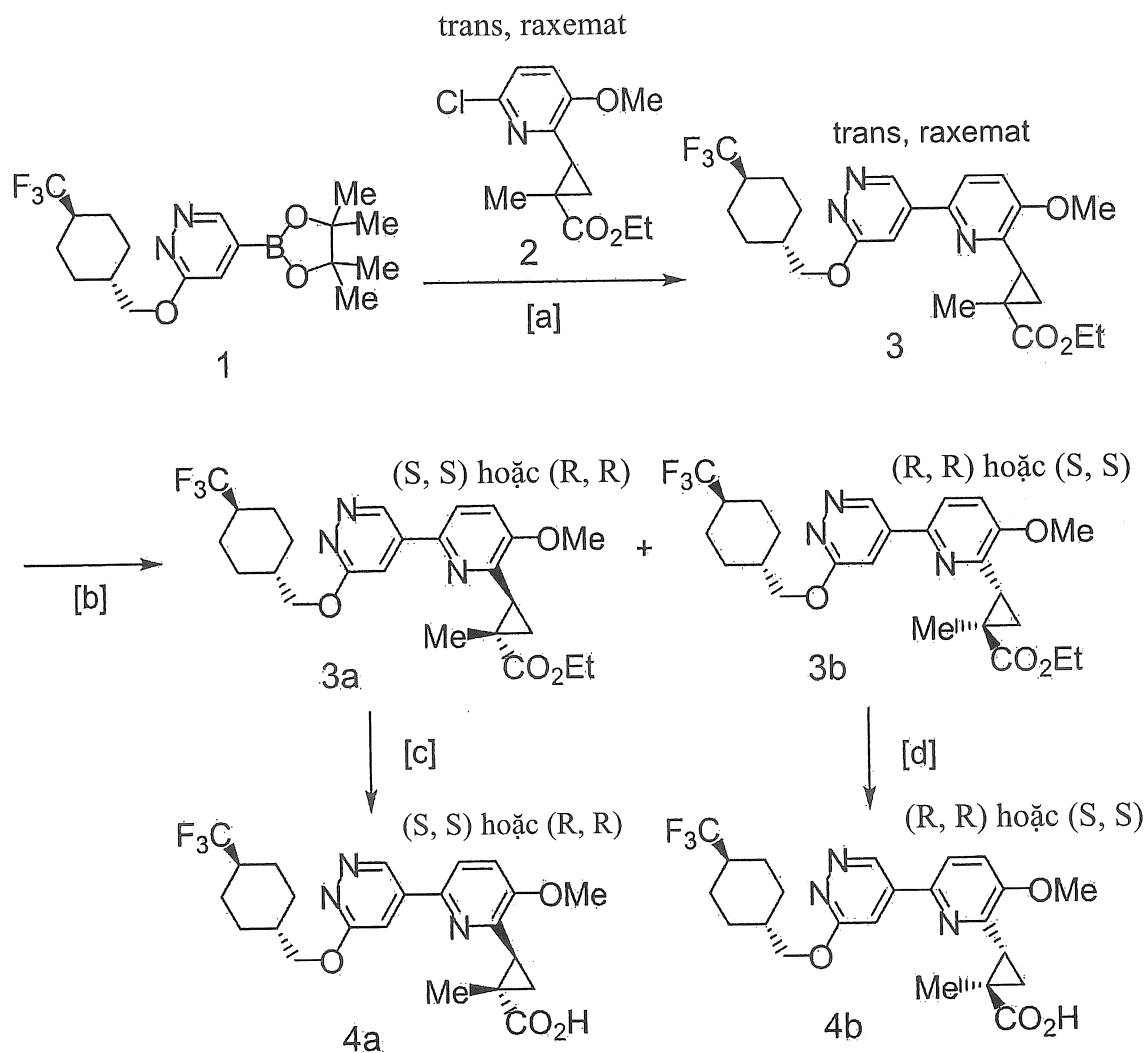
### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 6 (85,0mg, 175 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,7ml) và metanol (1,7ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (218 $\mu$ l, 0,87mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (0,88ml) và pha loãng bằng nước (10ml). Chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước (15ml). Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat (5,0ml) để tạo ra hợp chất 7 (42,5mg, 53,1%). MS(ESI)m/z: 459(M+1)<sup>+</sup>.

### Ví dụ 7

Axit (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxi}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-metylxcyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxi}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-metylxcyclopropanecarboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (200mg, 440 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ 5, bước a, và hợp chất 2 (119mg, 440 $\mu$ mol, ví dụ tham khảo 5) trong 1,4-dioxan (4,0ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (93,4mg, 440 $\mu$ mol) trong nước (0,40ml), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (20mg, 22 $\mu$ mol) và trixclohexylphosphin (18,5mg, 66 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua xelit. Phần lọc được tách pha, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (35mg, 16%). MS(ESI)m/z: 494(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Tách không đối xứng hợp chất 3 (35mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IF, 30×250, tert-butyl methyl ete:metanol:diethylamin=96:4:0,1, 20ml/phút) tạo ra hợp

chất 3a (13mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 15 phút) và hợp chất 3b (13mg, 99,3%ee, đỉnh ở thời gian lưu 22 phút).

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3a (13mg, 26 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (0,50ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (0,50ml, 1,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,5M (2,1ml) và pha loãng bằng nước (8ml). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 4a (11mg, 90%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 7-1. MS(ESI)m/z: 466(M+1)<sup>+</sup>.

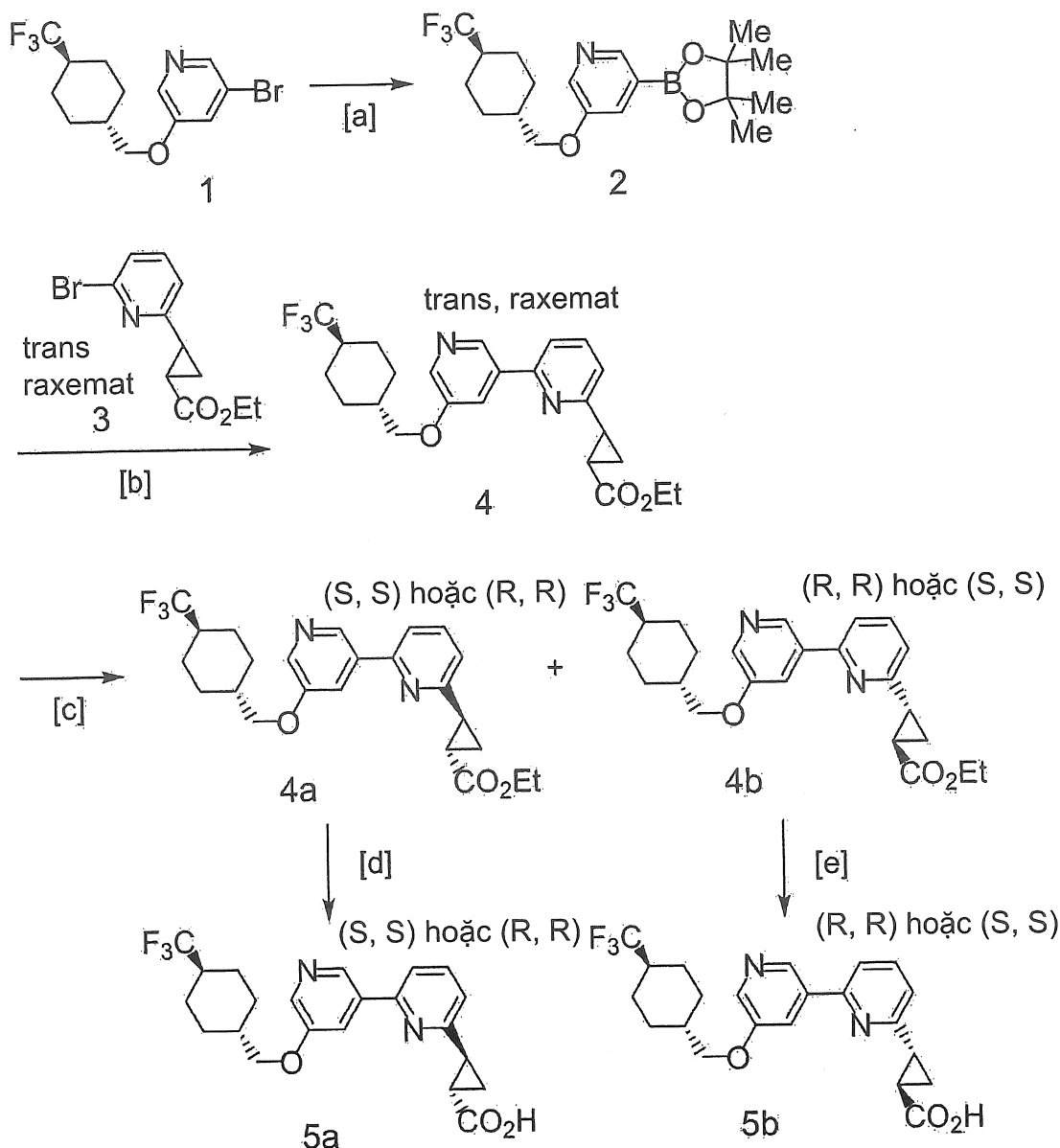
#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3b (13mg, 26 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (0,50ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (0,50ml, 1,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,5M (2,1ml) và pha loãng bằng nước (8ml). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 4b (9,0mg, 73%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 7-2. MS(ESI)m/z: 466(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 8

Axit (1S,2S)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (380mg, 1,12mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, và bis(pinacolato)diboran (342mg, 1,35mmol) trong dimethyl sulfoxit (2,7ml) được bổ sung kali axetat (331mg, 3,37mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (41,1mg, 56,2 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua xelit. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 2 (727mg). MS(ESI)m/z: 304 (M+1 của axit boronic)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (180mg, 666 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 3, bước b, và hợp chất 2 (1,44g, 2,02mmol) trong 1,4-dioxan (6,0ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (424mg, 2,00mmol) trong nước (1,2ml) và bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (42mg, 67 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel và phép sắc ký NH silicagel để tạo ra hợp chất 4 (400mg, 100%). MS(ESI)m/z: 449(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Tách không đối xứng hợp chất 4 (400mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IF, 30×250, etanol:diethylamin=100:0,1, 15ml/phút) tạo ra hợp chất 4a (119mg, 99,8%ee, đỉnh ở thời gian lưu 22 phút) và hợp chất 4b (128mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 18 phút).

#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4a (119mg, 265 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (3,0ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,5ml, 3,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,2M (15ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Chất rắn tạo ra được rửa bằng diethyl ete-hexan để tạo ra hợp chất 5a (92,0mg, 82,5%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 8-1. MS(ESI)m/z: 421(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4b (128mg, 285 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (3,0ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,5ml, 3,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,2M (15ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Chất rắn tạo ra được rửa bằng diethyl ete-hexan để tạo ra hợp chất 5b (95,0mg, 79,2%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất

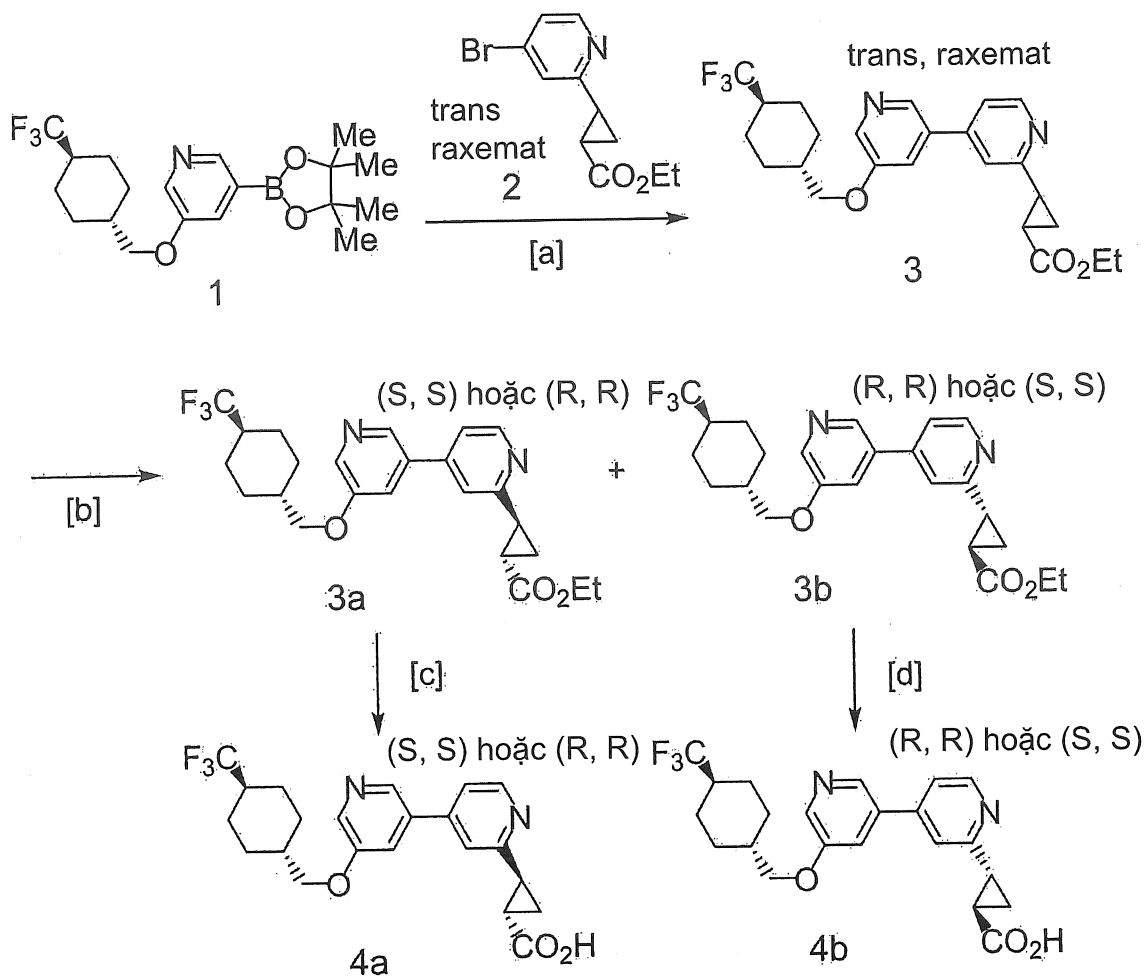


cho ví dụ 8-2. MS(ESI)m/z: 421(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 9

Axit (1S,2S)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (719mg, 1,11mmol) thu được trong ví dụ 8, bước a, và hợp chất 2 (200mg, 740μmol, ví dụ tham khảo 6) trong 1,4-dioxan (3,6ml) được bổ sung dung dịch của trikali phosphat (472mg, 2,22 mol) trong nước (0,40ml), và bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (52mg, 74μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký NH

silicagel và phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (115mg, 34,5%). MS(ESI)m/z: 449(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Tách không đối xứng hợp chất 3 (110mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30×250, metanol:tetrahydrofuran:diethylamin=90:10:0,1, 20ml/phút) tạo ra hợp chất 3a (54mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 18 phút) và hợp chất 3b (54mg, 99,8%ee, đỉnh ở thời gian lưu 13 phút).

#### Bước c

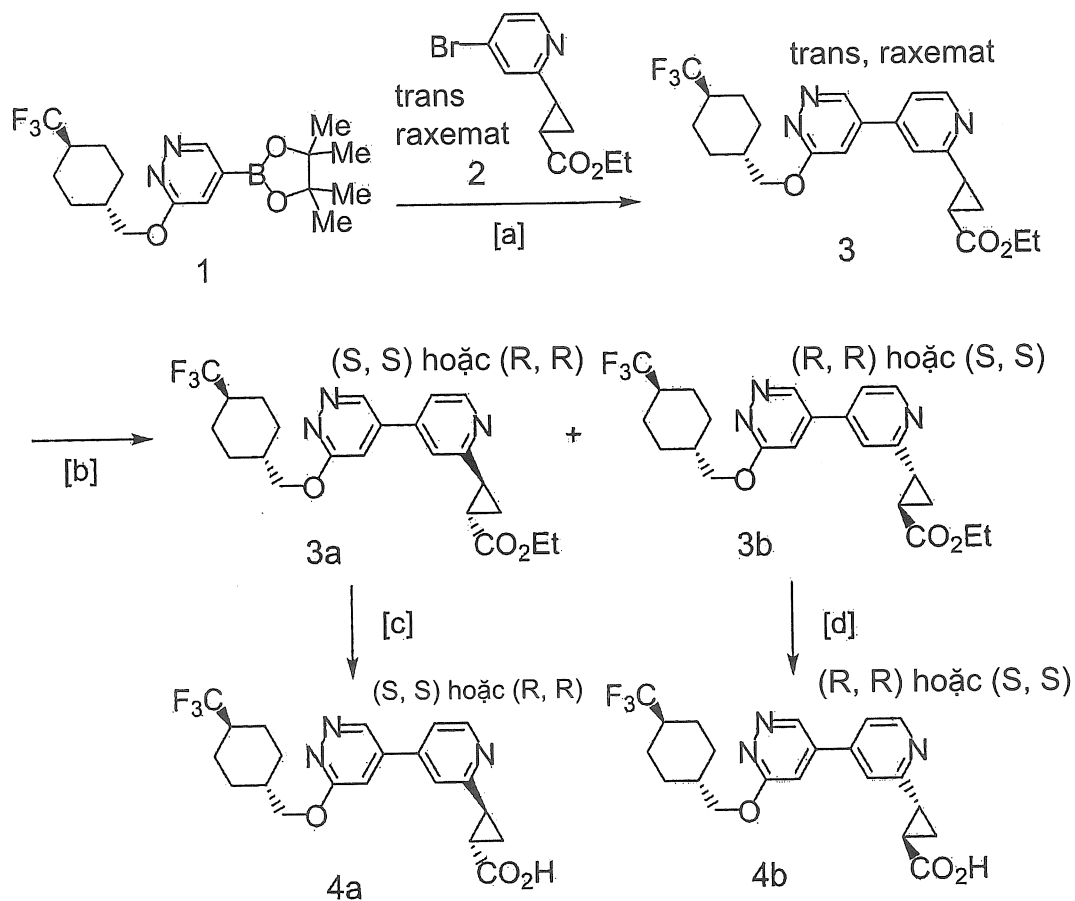
Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3a (54mg, 122μmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,0ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,2ml), pha loãng bằng nước muối bão hòa (10ml), và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được rửa bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất 4a (28mg, 54%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 9-1. MS(ESI)m/z: 421(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3b (54mg, 122μmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,0ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,0ml) và pha loãng bằng nước (10ml). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 4b (16mg, 33%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 9-2. MS(ESI)m/z: 421(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 10

Axit (1S,2S)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
axit (1R,2R)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic



#### Bước a

Thu được hợp chất 3 từ hợp chất 1 thu được trong ví dụ 5, bước a, và hợp chất 2 bằng phương pháp tương tự với ví dụ 7, bước a. MS(ESI)m/z: 450(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Tách không đối xứng hợp chất 3 (30mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IF, 30×250, tert-butyl methyl ethyl ether:2-propanol :diethylamin=93:7:0,1, 20ml/phút, được tách sau một chu kỳ tái tuần hoàn) tạo ra hợp chất 3a (9,0mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 38 phút) và hợp chất 3b (9,0mg, 99,3%ee, đỉnh ở thời gian lưu 58 phút).

#### Bước c

Thu được hợp chất 4a từ hợp chất 3a bằng phương pháp tương tự với ví dụ 7, bước c. Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 10-1. MS(ESI)m/z: 422(M+1)<sup>+</sup>.

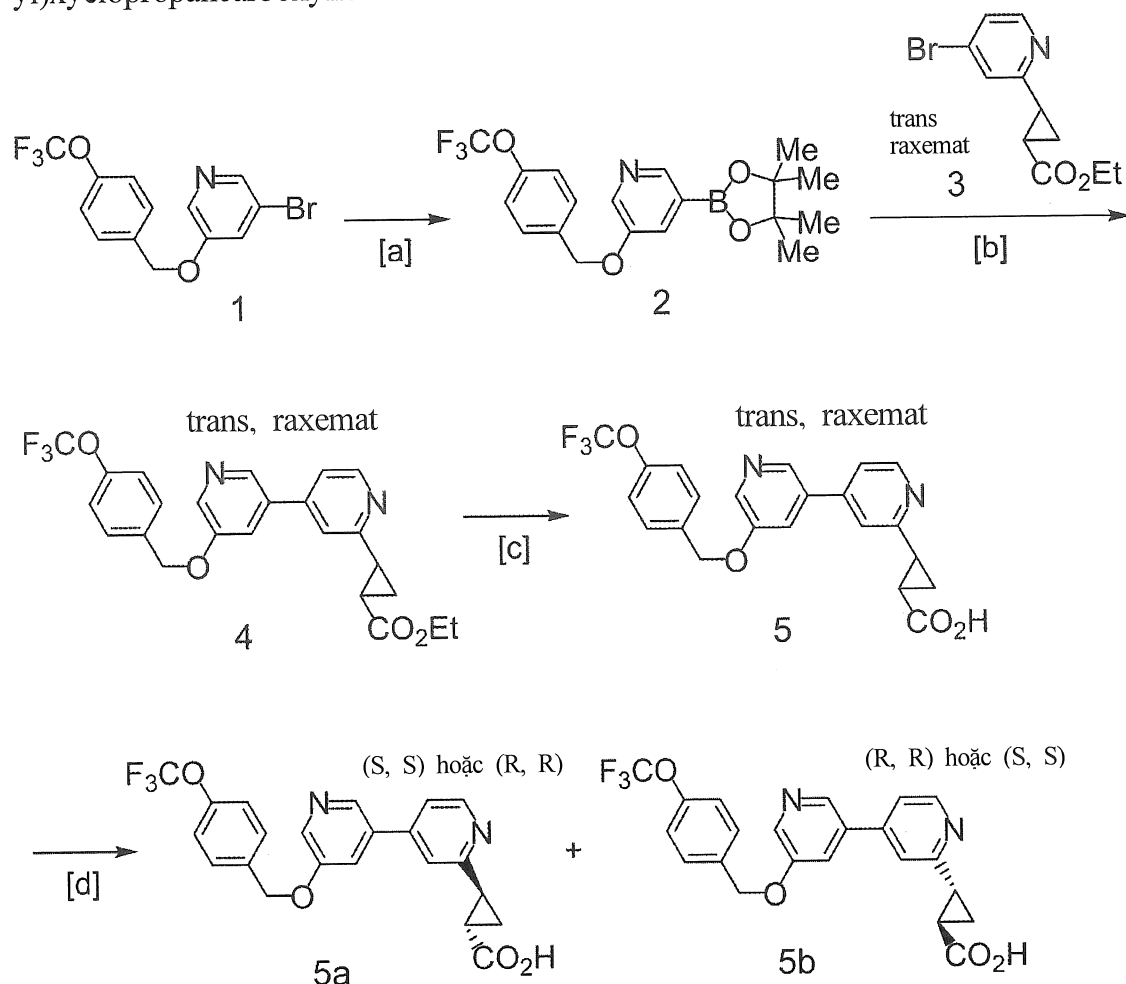
#### Bước d

Thu được hợp chất 4b từ hợp chất 3b bằng phương pháp tương tự với ví dụ 7, bước c. Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 10-2. MS(ESI)m/z: 422(M+1)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 11

Axit (1S,2S)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic

axit (1R,2R)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-yl)xyclopropanecarboxylic



## Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (3,00g, 8,62mmol, ví dụ tham khảo 49) và bis(pinacolato)diboran (2,85g, 11,2mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) được bổ sung kali axetat (2,11g, 21,6mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (352mg, 431 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua xelit. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 2 (5,64g). MS(ESI)m/z: 314 (M+1 của axit boronic)<sup>+</sup>.

## Bước b

Thu được hợp chất 4 từ hợp chất 2 và hợp chất 3 bằng phương pháp tương tự với ví dụ 9, bước a. MS(ESI)m/z: 459(M+1)<sup>+</sup>.

Bước c

Thu được hợp chất 5 từ hợp chất 4 bằng phương pháp tương tự với ví dụ 7, bước c. MS(ESI)m/z: 431(M+1)<sup>+</sup>.

Bước d

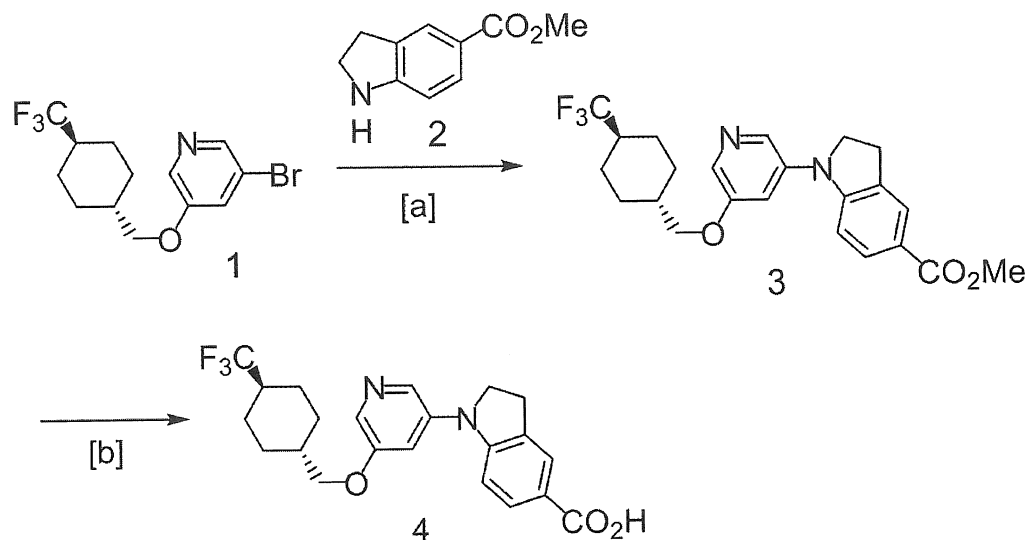
Tách không đối xứng hợp chất 5 (60mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30×250, etanol:axit axetic =100:0,1, 10ml/phút) tạo ra hợp chất 5a (25mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 38 phút) và hợp chất 5b (25mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 23 phút). Hợp chất 5a được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 11-1 và hợp chất 5b được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 11-2.

Ví dụ 11-1: MS(ESI)m/z: 431(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 11-2: MS(ESI)m/z: 431(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 12

Axit 1-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (100mg, 296μmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, và hợp chất 2 (78,6mg, 444μmol) trong 1,4-dioxan (3,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (289mg, 887μmol), paladi(II) axetat (3,3mg, 15μmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (14mg, 30μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong

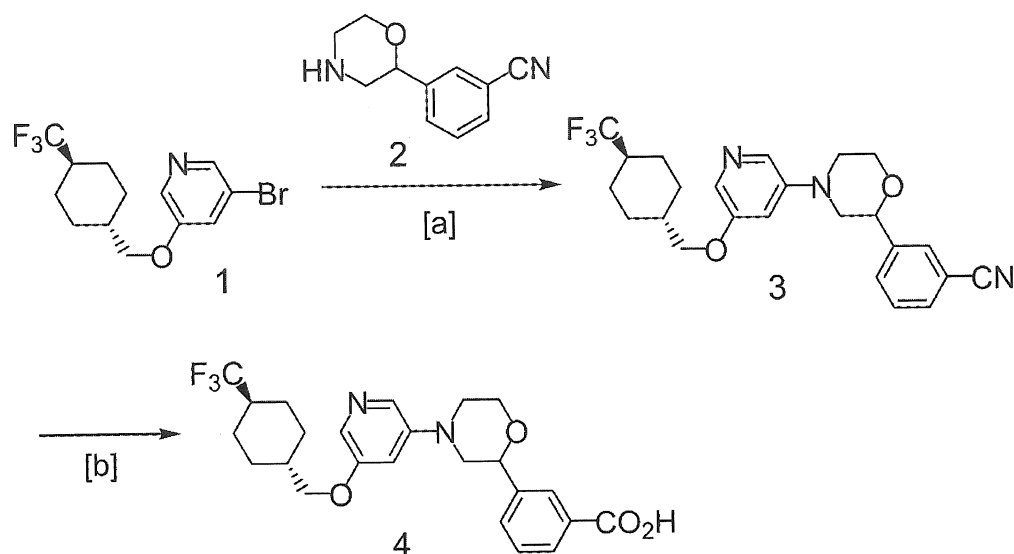
5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và phần lọc được cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (109mg, 84,9%). MS(ESI)m/z: 435(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3 (109mg, 251μmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,20ml, 0,80mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ và khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (0,8ml), nước được bổ sung, và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng dung dịch metanol 50% trong nước để tạo ra hợp chất 4 (85,0mg, 80,6%). MS(ESI)m/z: 421(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 13

Axit 3-[4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]benzoic



#### Bước a

Hợp chất 2 hydroclorua (133mg, 591μmol, ví dụ tham khảo 15) được bổ sung natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và clorofom và hỗn hợp này được khuấy trộn. Pha hữu cơ được tách và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,0ml), hợp chất 1 (100mg, 296μmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, xesi cacbonat (289mg, 887μmol), paladi(II) axetat (3,3mg, 15μmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (14mg, 30μmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C

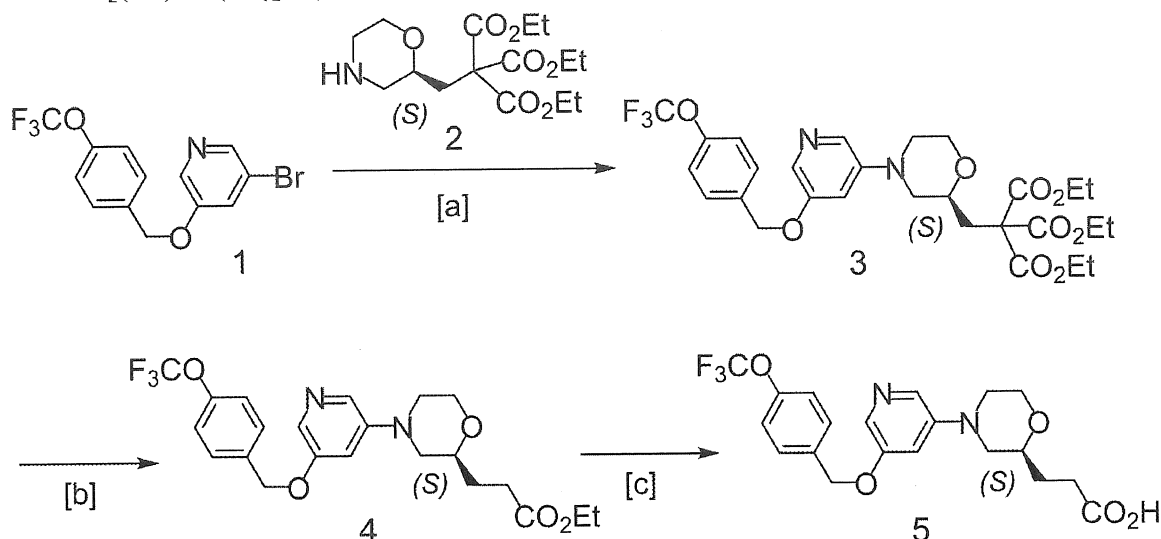
trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và phân lọc được cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (100mg, 75,9%). MS(ESI)m/z: 446(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (100mg, 225μmol) trong etylen glycol (3,0ml) được bổ sung kali hydroxit (85% trọng lượng, 74mg, 1,1mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 150°C trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Chất rắn tạo ra được rửa bằng etyl axetat-hexan để tạo ra hợp chất 4 (80mg, 76,7%). MS(ESI)m/z: 465(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 14

Axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 2 (1,39g, 4,19mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 9, bước c, và hợp chất 1 (1,81g, 5,45mmol, ví dụ tham khảo 49) trong 1,4-dioxan (28ml) được bổ sung xesi cacbonat (3,42g, 10,5mmol), paladi(II) axetat (141mg, 629μmol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (587mg, 1,26mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (1,93g,

76,4%). MS(ESI)m/z: 599(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (1,93g, 3,15mmol) trong etanol (39ml) được bổ sung kali hydroxit (85% trọng lượng, 415mg, 6,29mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (6,29ml), nước (100ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng clorofom (150ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong toluen (35ml), diisopropyletylamin (545μl, 3,15mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trộn kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (1,34g, 90,2%). MS(ESI)m/z: 455(M+1)<sup>+</sup>.

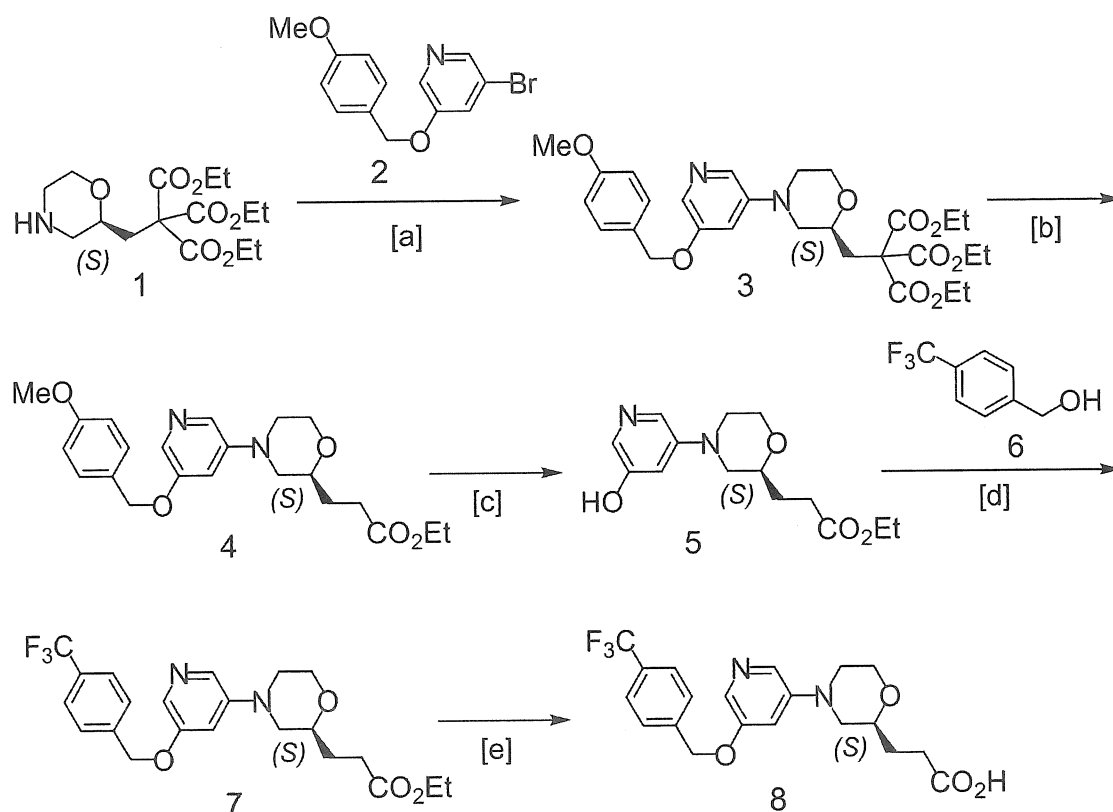
#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (1,34g, 2,83mmol) trong tetrahydrofuran (8,0ml) và metanol (2,7ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (2,83ml, 11,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit xitric 10% trong nước (25ml), và dung môi hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần bã được để yên và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 5 (1,13g, 93,3%). MS(ESI)m/z: 427(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 15

Axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic





#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (4,80g, 11,6mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 9, bước c, và hợp chất 2 (4,09g, 13,9mmol) trong 1,4-dioxan (120ml) được bổ sung xesi cacbonat (9,44g, 29,0mmol), paladi(II) axetat (390mg, 1,74mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (1,62g, 3,48mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (5,46g, 86,5%). MS(ESI)m/z: 545(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (5,46g, 10,0mmol) trong ethanol (150ml) được bổ sung kali hydroxit (85% trọng lượng, 1,32g, 20,1mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được hòa tan trong nước (500ml), trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (20ml) và chiết 6 lần bằng clorofom (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tạo huyền phù trong toluen (150ml), diisopropyletylamin (1,62ml, 9,36mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trộn

kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (2,88g, 76,8%). MS(ESI)m/z: 401(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 4 (2,88g, 7,19mmol) trong diclometan (150ml) được bổ sung axit trifloaxetic (10,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (1,33g, 66,0%). MS(ESI)m/z: 281(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

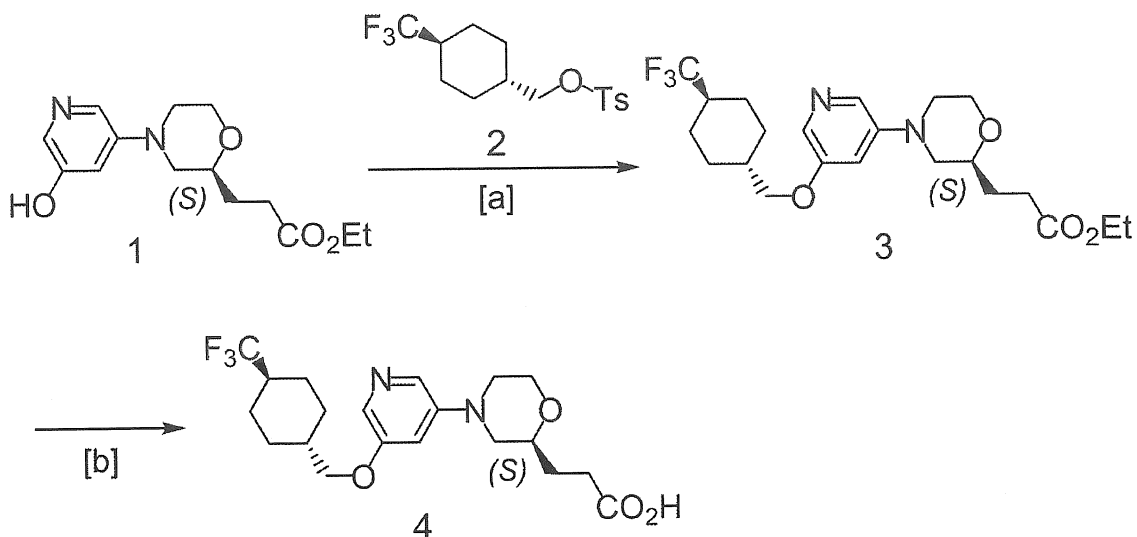
Dung dịch của hợp chất 5 (80,0mg, 285μmol) và hợp chất 6 (65,4mg, 371μmol) trong tetrahydrofuran (2,4ml) được bổ sung tributylphosphin (75,1mg, 371μmol) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (93,6mg, 371μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù phản ứng được pha loãng bằng tetrahydrofuran (6,0ml) và hexan (12ml), và chất không tan được lọc ra và phần lọc được cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel và tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) để tạo ra hợp chất 7 (66,9mg, 53,5%). MS(ESI)m/z: 439(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 7 (60,0mg, 137μmol) trong tetrahydrofuran (1,8ml) và metanol (1,8ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,17ml, 0,68mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (0,78ml) và pha loãng bằng nước (12ml). Chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 8 (46,3mg, 82,4%). MS(ESI)m/z: 411(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 16

Axit 3-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xylohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic



#### Bước a

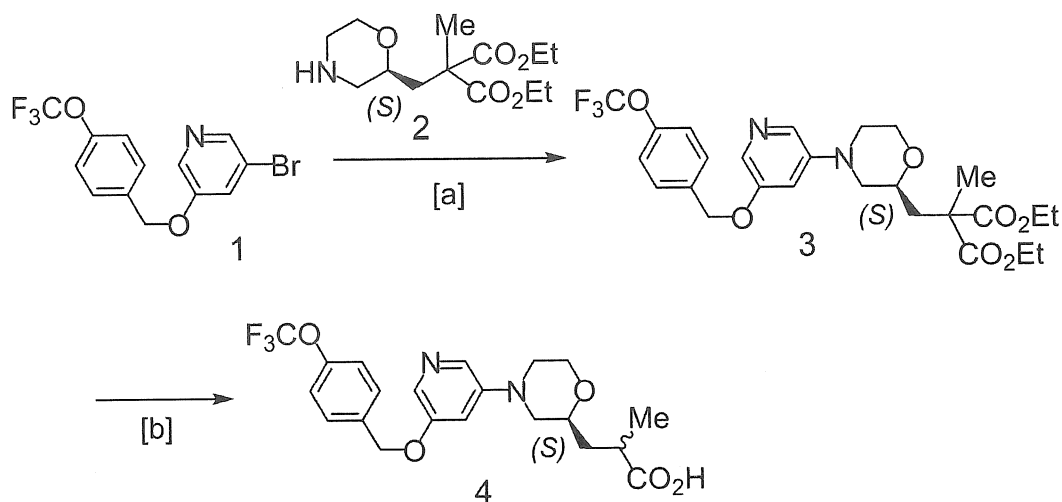
Dung dịch của hợp chất 1 (60,0mg, 214 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ 15, bước c, và hợp chất 2 (72,0mg, 214 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 48, bước a, trong N,N-dimetylformamit (1,8ml) được bổ sung kali cacbonat (59,2mg, 428 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (63,0g, 66,2%). MS(ESI)m/z: 445(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3 (60,0mg, 135 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,17ml, 0,68mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (0,68ml) và pha loãng bằng nước (20ml). Chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 4 (44,2mg, 78,6%). MS(ESI)m/z: 417(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 17

Axit 2-metyl-3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic



#### Bước a

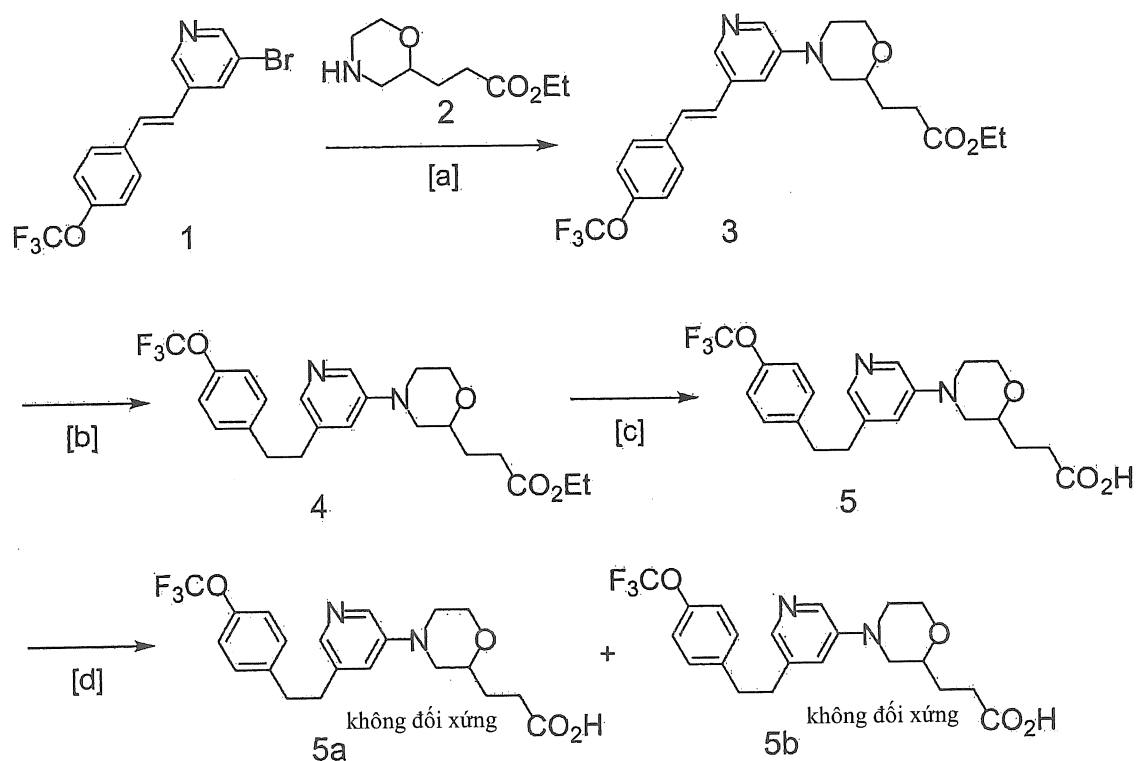
Dung dịch của hợp chất 1 (270mg, 775 $\mu$ mol, ví dụ tham khảo 49) và hợp chất 2 (230mg, 547 $\mu$ mol, ví dụ tham khảo 33) trong 1,4-dioxan (5,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (530mg, 1,63mmol), paladi(II) axetat (12mg, 55 $\mu$ mol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (51,0mg, 109 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (300mg, 87,2%). MS(ESI)m/z: 541(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (100mg, 160 $\mu$ mol) trong ethanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,50ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 85°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng axit axetic (114 $\mu$ l, 2,0mmol) và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được hòa tan trong axit axetic (3,0ml) và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 125°C trong 5,5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak<sup>TM</sup>, RxnCX) để tạo ra hợp chất 4 (65,0g, 92,5%). MS(ESI)m/z: 441(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 18

Axit 3-[(2S)-4-(5-{2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]etyl}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (190mg, 552 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 45, bước b, và hợp chất 2 (50,0mg, 267 $\mu$ mol, ví dụ tham khảo 39) trong 1,4-dioxan (5,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (220mg, 675 $\mu$ mol), paladi(II) axetat (7,0mg, 31 $\mu$ mol) và 2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (25mg, 54 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện chiếu xạ vi sóng kết hợp gia nhiệt ở 160°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (155mg). MS(ESI)m/z: 451(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (150mg, 267 $\mu$ mol) trong ethanol (6,0ml) được bổ sung 10%-paladi/cacbon (100mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng clorofom, lọc qua xelit, và rửa bằng clorofom. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4 (135mg). MS(ESI)m/z: 453(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (135mg, 267 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (3,0ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,5ml, 3,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,5M (6,5ml) và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak<sup>TM</sup>, RxnCX) để tạo ra hợp chất 5 (70mg, 61%). MS(ESI)m/z: 425(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

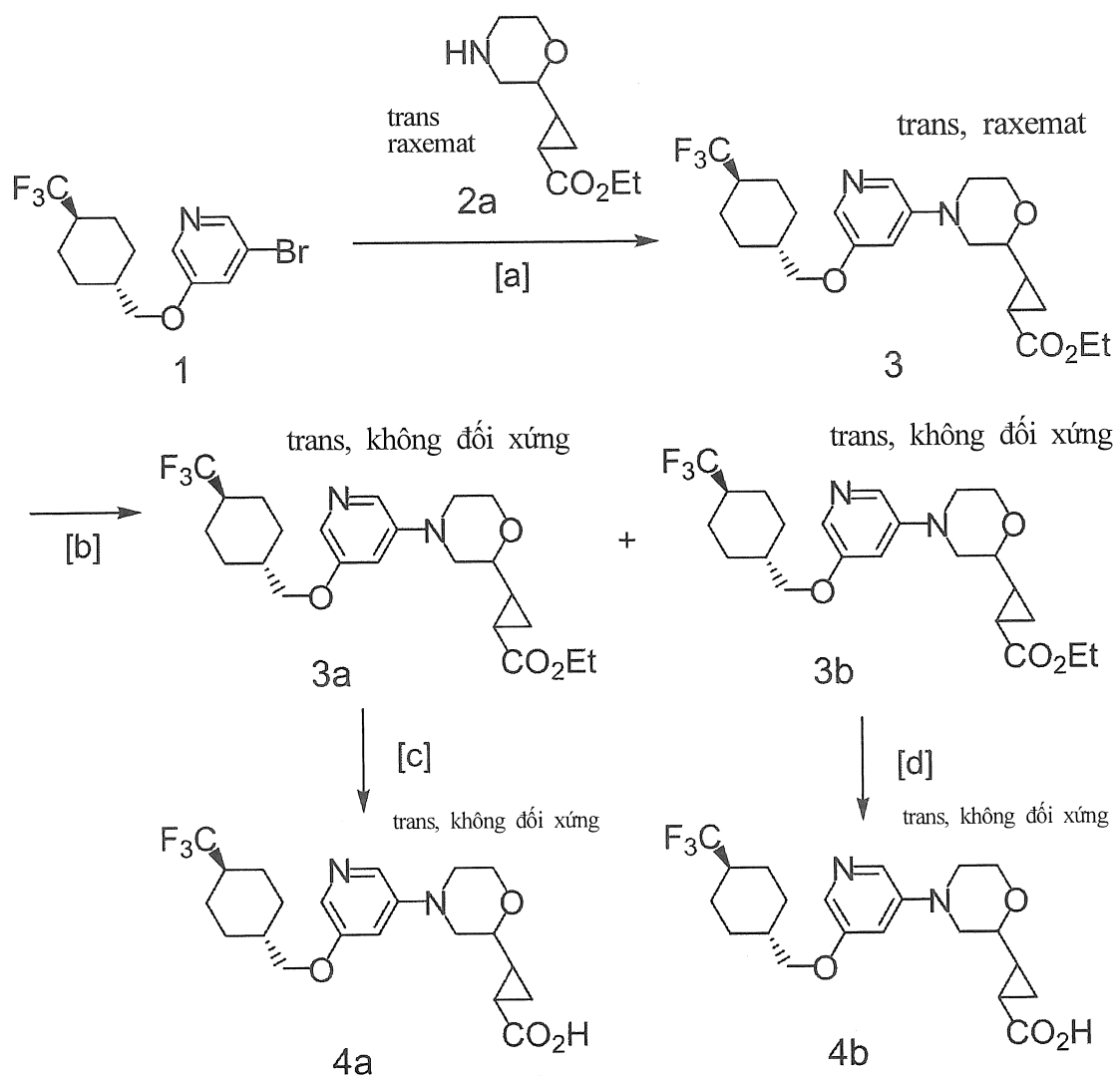
Tách không đối xứng hợp chất 5 (170mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30 $\times$ 250, hexan:metanol:tetrahydrofuran:axit axetic = 70:15:15:0,5, 20ml/phút) tạo ra hợp chất 5a (28mg, 99,8%ee, đỉnh ở thời gian lưu 17 phút) và hợp chất 5b (27mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 13 phút). Hợp chất 5a được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 18-1 và hợp chất 5b được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 18-2.

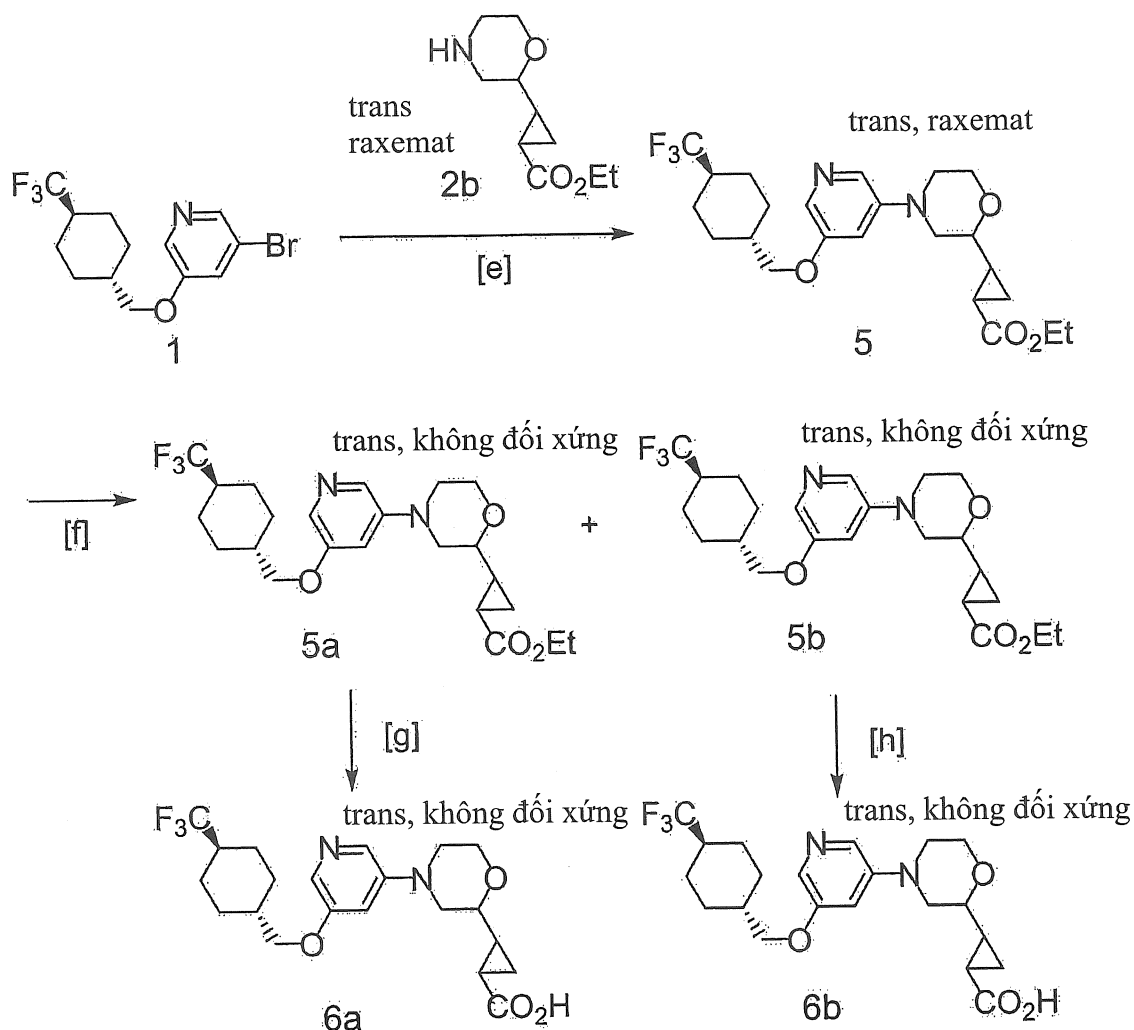
Ví dụ 18-1: MS(ESI)m/z: 425(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 18-2: MS(ESI)m/z: 425(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 19

Axit (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,  
 axit (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic





#### Bước a

Dung dịch của hợp chất **1** (463mg, 1,37mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, và hợp chất **2a** (140mg, 702 $\mu$ mol, chất đồng phân không đối quang **2b**) thu được trong ví dụ tham khảo 10, bước f, trong 1,4-dioxan (3,5ml) được bổ sung xesi cacbonat (558mg, 1,71mmol), paladi(II) axetat (15mg, 68 $\mu$ mol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (63,9mg, 137 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất **3** (220mg, 65,5%). MS(ESI)m/z: 457(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Tách không đối xứng hợp chất **3** (220mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30×250, tert-butyl methyl ete:etanol:diethylamin=85:15:0,1, 20ml/phút) tạo ra hợp



chất 3a (95mg, 99,9%ee, đỉnh ở thời gian lưu 12 phút) và hợp chất 3b (65mg, 99,3%ee, đỉnh ở thời gian lưu 16 phút).

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3a (95mg, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,0ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,1ml), nước muối bão hòa (10ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 4a (90mg, 94%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 19-1. MS(ESI)m/z: 429(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3b (65mg, 0,14mmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,0ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,1ml), nước muối bão hòa (10ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 4b (55mg, 90%). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 19-2. MS(ESI)m/z: 429(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch của hợp chất 1 (543mg, 1,61mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, và hợp chất 2b (160mg, 803μmol, chất đồng phân không đối quang 2a) thu được trong ví dụ tham khảo 10, bước g, trong 1,4-dioxan (3,5ml) được bổ sung xesi cacbonat (654mg, 2,01mmol), paladi(II) axetat (18mg, 80μmol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (74,9mg, 161μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (26mg, 64,5%). MS(ESI)m/z: 457(M+1)<sup>+</sup>.

## Bước f

Tách không đối xứng hợp chất 5 (260mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IC, 30×250, metanol:diethylamin=100:0,1, 20ml/phút) tạo ra hợp chất 5a (186mg, 99,8%ee, đỉnh ở thời gian lưu 14 phút) và hợp chất 5b (140mg, 97,7%ee, đỉnh ở thời gian lưu 19 phút).

## Bước g

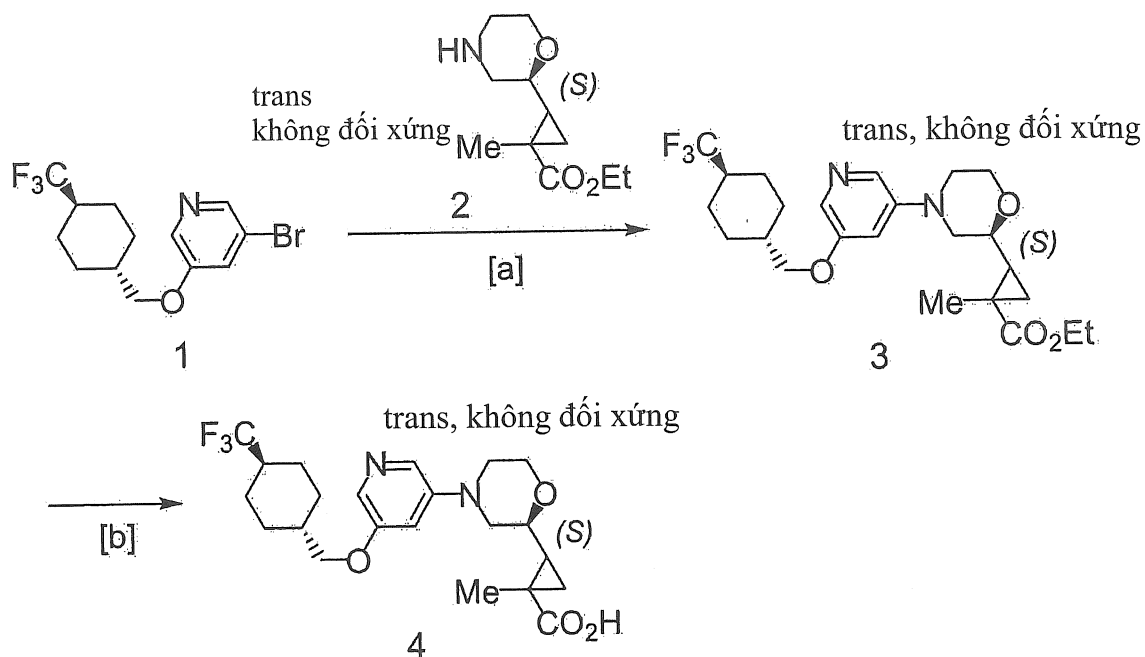
Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 5a (186mg) trong tetrahydrofuran (2,4ml) và metanol (1,2ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,2ml, 2,4mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,5ml), nước muối bão hòa (10ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 6a (125mg). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 19-3. MS(ESI)m/z: 429(M+1)<sup>+</sup>.

## Bước h

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 5b (140mg) trong tetrahydrofuran (2,4ml) và metanol (1,2ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,2ml, 2,4mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,5ml), nước muối bão hòa (10ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 6b (83mg). Chất đồng phân đối ảnh này được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 19-4. MS(ESI)m/z: 429(M+1)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 20

Axit trans-1-metyl-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]xyclopropan carboxylic



#### Bước a

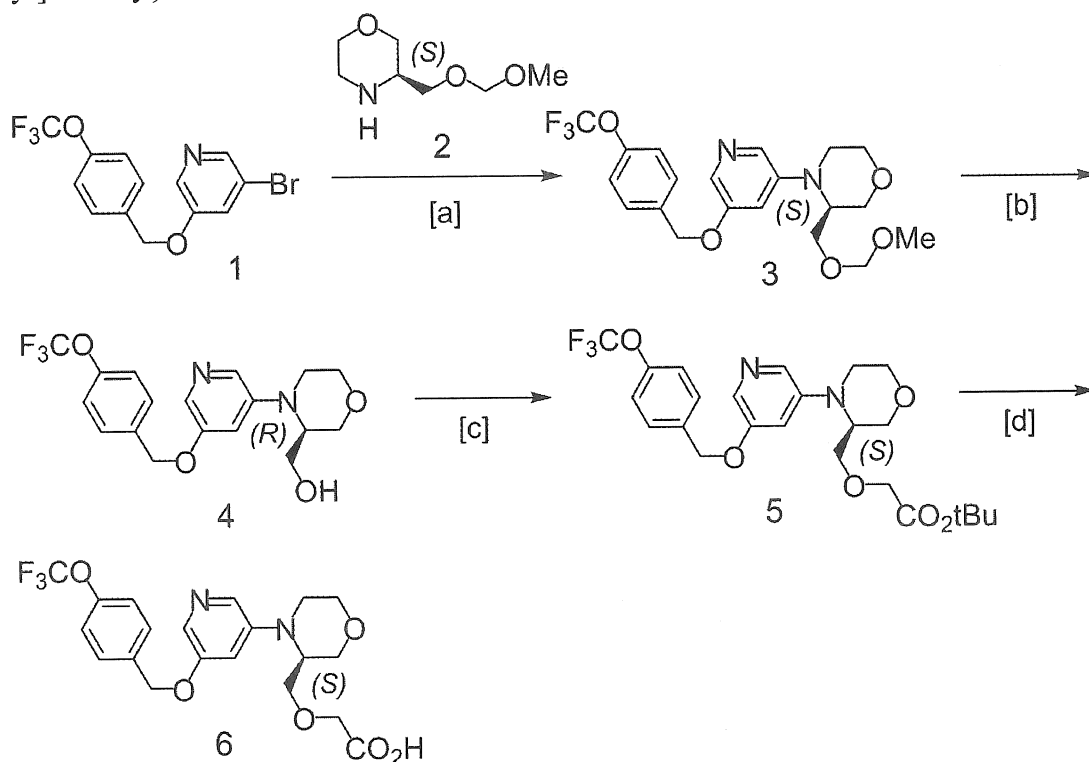
Dung dịch của hợp chất 1 (289mg, 855 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước b, và hợp chất 2 (91,2mg, 428 mol) thu được trong ví dụ tham khảo 11, bước g, trong 1,4-dioxan (4,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (348mg, 1,07mmol), paladi(II) axetat (14mg, 64 $\mu$ mol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (59,9mg, 128 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 110°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký NH silicagel và phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (130mg, 60,7%). MS(ESI)m/z: 471(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 3 (130mg, 260 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,3ml) và metanol (1,3ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (1,3ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (7,0ml) và rửa bằng diisopropyl ete. Lóp nước được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 4M (1,35ml), dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 4 (103mg, 85,1%). MS(ESI)m/z: 443(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 21

Axit {[ (3S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-3-yl]metoxy}axetic



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (368mg, 1,06mmol, ví dụ tham khảo 49) và hợp chất 2 (145mg, 756 $\mu$ mol, ví dụ tham khảo 38) trong 1,4-dioxan (4,0ml) được bổ sung natri tert-butoxit (182mg, 1,89mmol), paladi(II) axetat (17mg, 76 $\mu$ mol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (70,5mg, 151 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm paladi(II) axetat (17mg, 76 $\mu$ mol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (70,5mg, 151 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua xelit. Phần lọc được tách pha và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (160mg, 49,4%). MS(ESI)m/z: 429(M+1)<sup>+</sup>.

Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (155mg, 362 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) được bổ sung dung dịch axit clohydric 6M (2,0ml, 12mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn

ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (5,0ml), và tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) để tạo ra hợp chất 4 (70mg, 50%). MS(ESI)m/z: 385(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

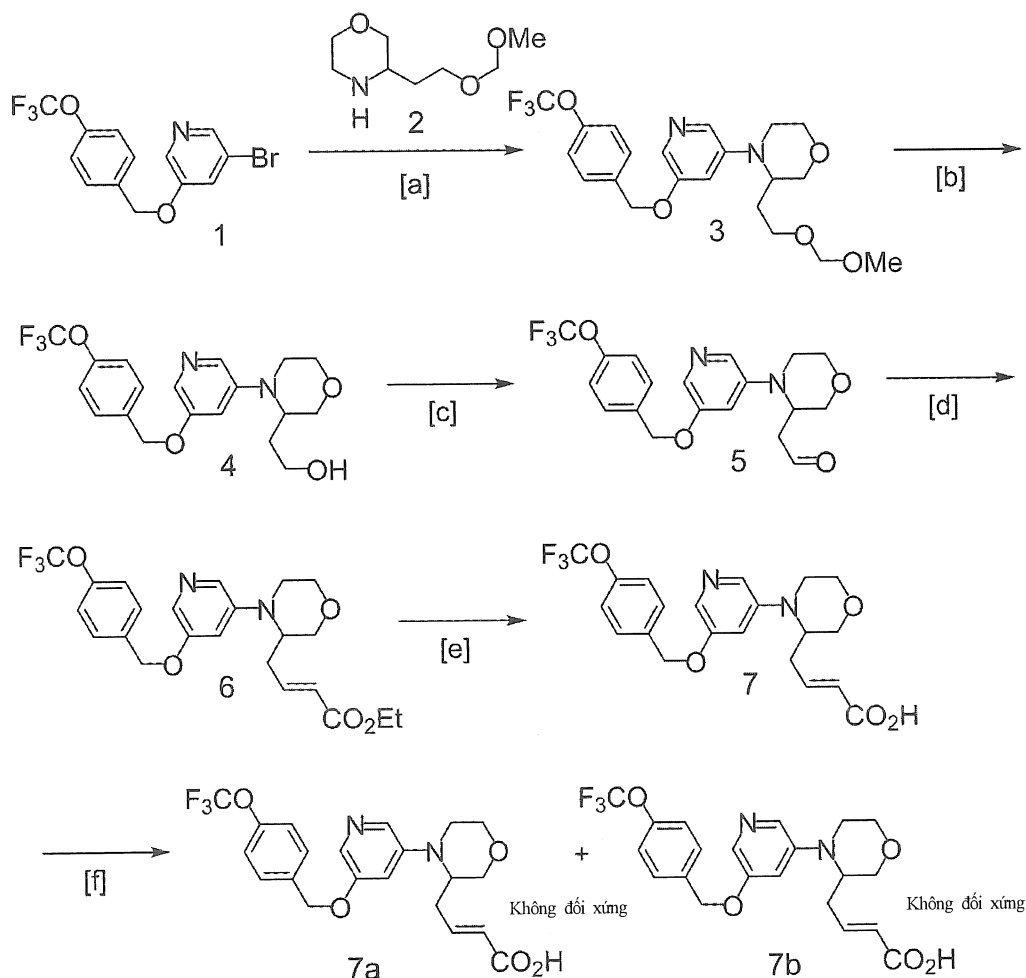
Dung dịch của hợp chất 4 (60mg, 156μmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 9,4mg, 0,23mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của tert-butyl bromoacetat (33mg, 0,17mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,50ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (35mg, 45%). MS(ESI)m/z: 499(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 5 (35mg, 70μmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (0,50ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,50ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và rửa bằng diisopropyl ete-hexan. Lớp nước được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,1ml) và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 6 (32mg, 99%). MS(ESI)m/z: 443(M+1)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 22

Axit (2E)-4-[(3R)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-3-yl]-2-butenic



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 2 (594mg, 3,39mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 12, bước c, và hợp chất 1 (1,42g, 4,07mmol, ví dụ tham khảo 49) trong 1,4-dioxan (30ml) được bổ sung xesi cacbonat (2,76g, 8,48mmol), paladi(II) axetat (114mg, 508 $\mu$ mol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (475mg, 1,02mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và lọc qua xelit. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (731mg, 48,7%). MS(ESI)m/z: 443(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (731mg, 1,65mmol) trong tetrahydrofuran (9,0ml) được bổ sung dung dịch axit clohydric 6M (9,0ml, 54mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 1M trong nước và chiết bằng etyl axetat (240ml). Lớp hữu cơ được

rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (404mg, 61,4%). MS(ESI)m/z: 399(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (404mg, 1,01mmol) trong diclometan (9,0ml) và dimetyl sulfoxit (3,0ml) được bổ sung triethylamin (705μl, 5,07mmol) và phức chất lưu huỳnh trioxit pyridin (526mg, 3,04mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng tert-butyl methyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (334mg, 83,1%). MS(ESI)m/z: 397(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch của ethyl diethylphosphonoacetat (682mg, 3,04mmol) trong tetrahydrofuran (6,0ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 101mg, 2,54mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của hợp chất 5 (334mg, 843μmol) trong tetrahydrofuran (6,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng HPLC (Capcellpak C18 UG80, 30×250, 35ml/phút, dung dịch nước TFA 0,05%/dung dịch TFA axetonitril 0,05% → 35% → 55%, 15 phút) để tạo ra hợp chất 6 (212mg, 44,8%). MS(ESI)m/z: 467(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 6 (50,0mg, 107μmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (0,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,5ml, 2,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được hòa tan trong nước (2ml), và trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (2,0ml). Chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất 7 (30,0mg, 63,8%). MS(ESI)m/z:

439(M+1)<sup>+</sup>.

Bước f

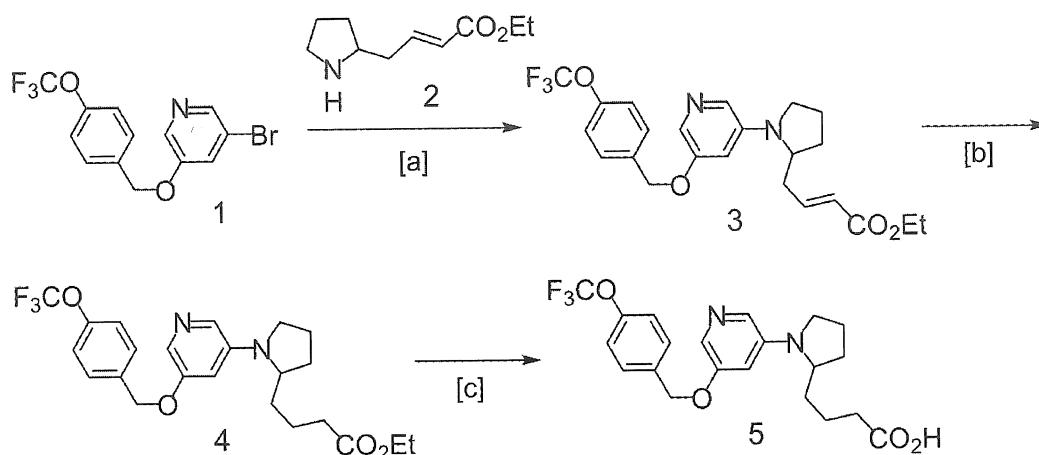
Tách không đối xứng hợp chất 7 (21mg) bằng HPLC không đối xứng (CHIRAL PAK IA, 30×250, hexan:etanol:tetrahydrofuran:axit axetic =60:30:10:0,1, 10ml/phút, được tách sau 0,5 chu kỳ tái tuần hoàn) tạo ra hợp chất 7a (4,1mg, 99,8%ee, đỉnh ở thời gian lưu 27 phút) và hợp chất 7b (5,2mg, 99,1%ee, đỉnh ở thời gian lưu 17 phút). Hợp chất 7a được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 22-1 và hợp chất 7b được sử dụng làm hợp chất cho ví dụ 22-2.

Ví dụ 22-1: MS(ESI)m/z: 439(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 22-2: MS(ESI)m/z: 439(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ 23

Axit 4-[1-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl]butanoic



Bước a

Dung dịch của hợp chất 2 (197mg, 1,08mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 14, bước c, và hợp chất 1 (250mg, 718μmol, ví dụ tham khảo 49) trong 1,4-dioxan (7,2ml) được bổ sung xesi cacbonat (702mg, 2,16mmol), paladi(II) axetat (8,1mg, 36μmol) và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (34mg, 72μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm, và phân bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (138mg, 42,7%). MS(ESI)m/z: 451(M+1)<sup>+</sup>.

Bước b



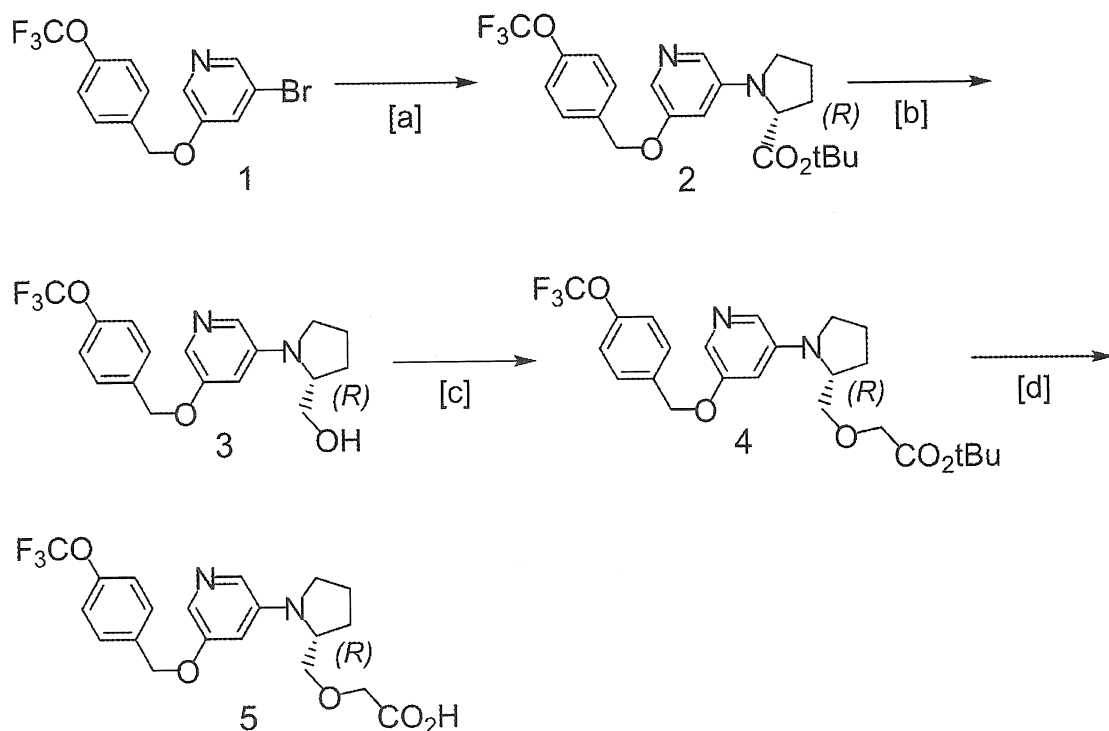
Dung dịch của hợp chất 3 (138mg, 306 $\mu$ mol) trong etanol (2,0ml) được bổ sung 10%-paladi/cacbon (30mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần lọc được cô đặc. Phần bã được hòa tan trong etanol (2,0ml), 10%-paladi/cacbon (30mg) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần lọc được cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (97,0mg, 70,0%). MS(ESI)m/z: 453(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (97,0mg, 214 $\mu$ mol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,11ml, 0,44mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1M (0,44ml), và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (81,0mg, 89,0%). MS(ESI)m/z: 425(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 24

Axit {[[(2R)-1-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl]metoxy}axetic



### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (1,89g, 5,43mmol, ví dụ tham khảo 49) và tert-butyl D-prolinat (2,32g, 13,5mmol) trong toluen (20ml) được bổ sung natri tert-butoxit (1,04g, 10,9mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0) (199mg, 217 $\mu$ mol) và 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (270mg, 434 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 105°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (1,74g, 67,4%). MS(ESI)m/z: 439(M+1)<sup>+</sup>.

### Bước b

Dung dịch của hợp chất 2 (830mg, 1,52mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá lithi nhôm hydrua (86,2mg, 2,27mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá lithi nhôm hydrua (57,5mg, 1,52mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt nước (0,15ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Huyền phù phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (0,15ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Nước (0,45ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng tetrahydrofuran (60ml). Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (490mg, 79,9%). MS(ESI)m/z: 369(M+1)<sup>+</sup>.

### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (240mg, 593 $\mu$ mol) trong dimetyl sulfoxit (2,5ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 30,8mg, 771 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của tert-butyl bromoacetat (127mg, 652 $\mu$ mol) trong dimetyl sulfoxit

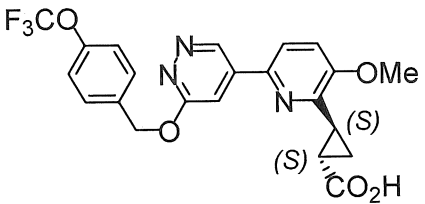
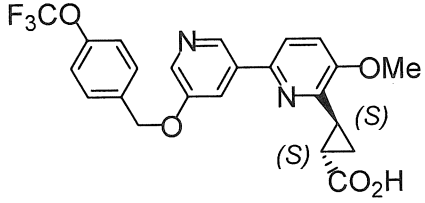
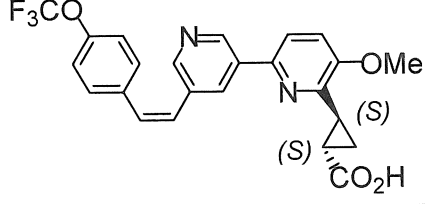
(0,50ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel và phép sắc ký NH silicagel để tạo ra hợp chất 4 (120mg, 42,0%). MS(ESI)m/z: 483(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 4 (115mg, 238μmol) trong diclometan (3,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX). Phần bã được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0ml) và metanol (1,0ml), dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,0ml, 2,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 0,5M (4,1ml) và chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 5 (95,0mg, 93,5%). MS(ESI)m/z: 427(M+1)<sup>+</sup>.

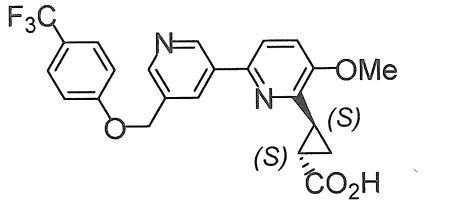
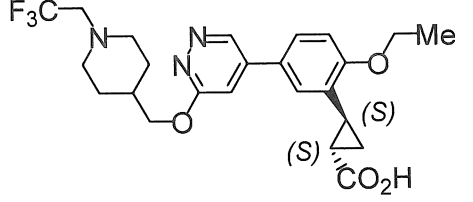
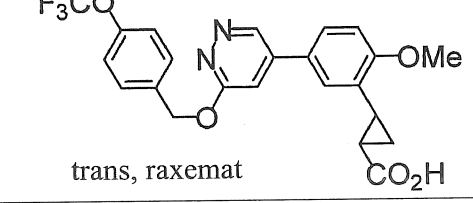
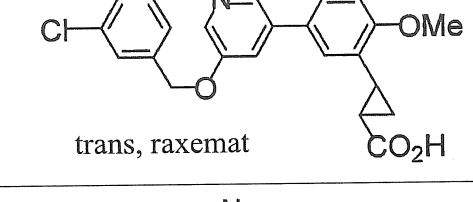
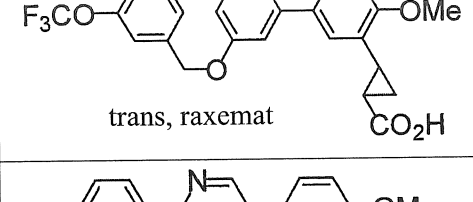
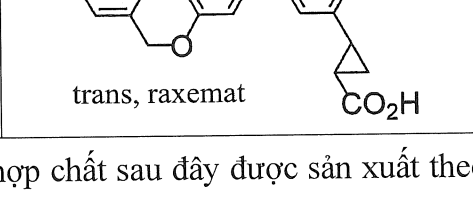
Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 1 - 6 và các ví dụ 1 - 11.

Bảng 1

|          |                                                                                     |                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Ví dụ 25 |  | MS(ESI)m/z: 462(M+1) <sup>+</sup> |
| Ví dụ 26 |  | MS(ESI)m/z: 461(M+1) <sup>+</sup> |
| Ví dụ 27 |  | MS(ESI)m/z: 457(M+1) <sup>+</sup> |

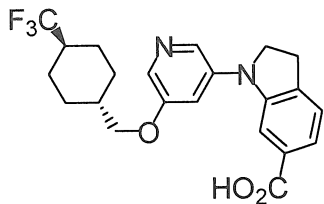
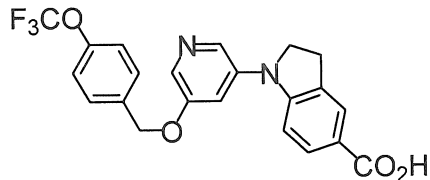
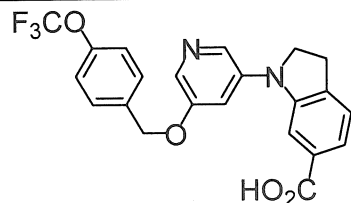
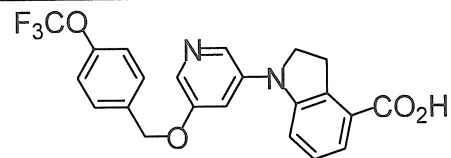
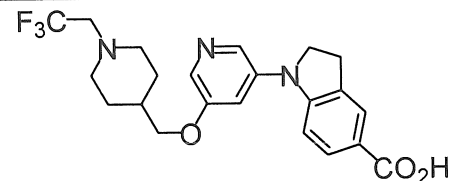
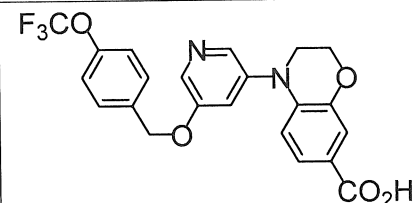
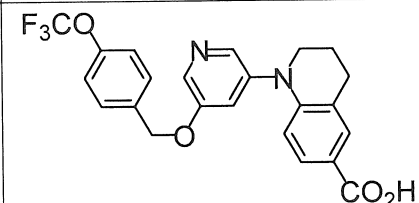
|          |  |                       |
|----------|--|-----------------------|
| Ví dụ 28 |  | MS(ESI)m/z: 457(M+1)+ |
|----------|--|-----------------------|

Bảng 2

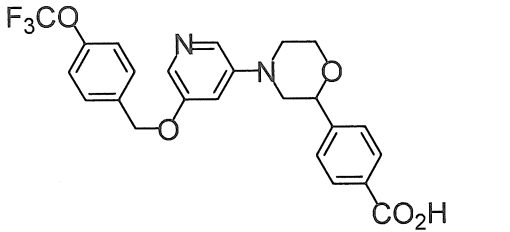
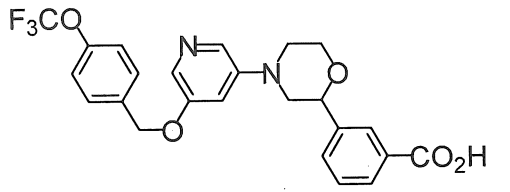
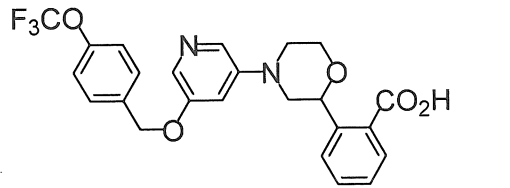
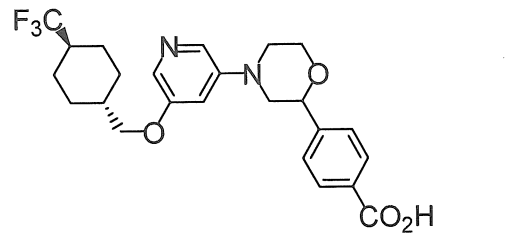
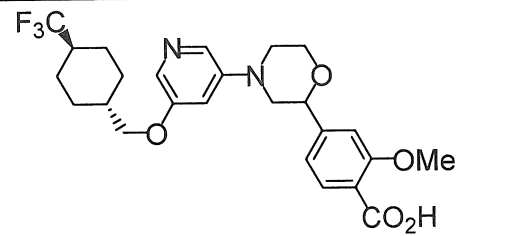
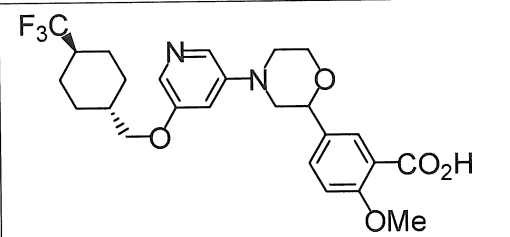
|          |                                                                                                           |                            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Ví dụ 29 |                          | MS(ESI)m/z: 445(M+1)+      |
| Ví dụ 30 |                          | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+      |
| Ví dụ 31 |  <p>trans, raxemat</p>   | MS(APCI)m/z: 461(M+1)+     |
| Ví dụ 32 |  <p>trans, raxemat</p>  | MS(APCI)m/z: 410,412(M+1)+ |
| Ví dụ 33 |  <p>trans, raxemat</p> | MS(ESI)m/z: 460(M+1)+      |
| Ví dụ 34 |  <p>trans, raxemat</p> | MS(ESI)m/z: 376(M+1)+      |

Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 7 - 8 và các ví dụ 12 - 13.

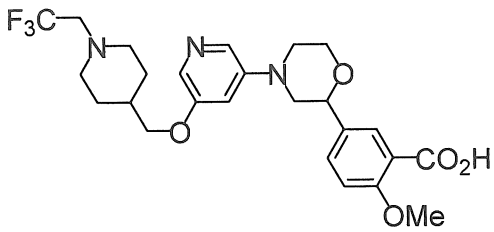
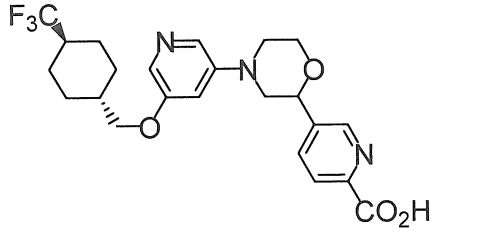
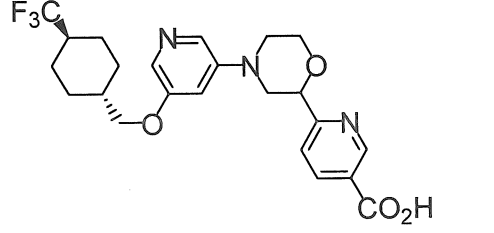
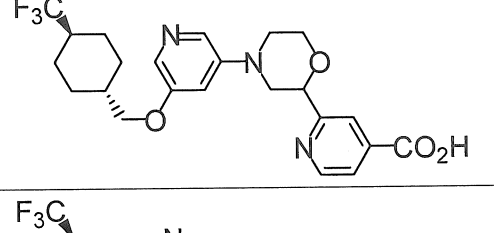
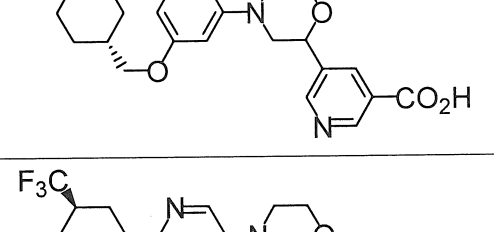
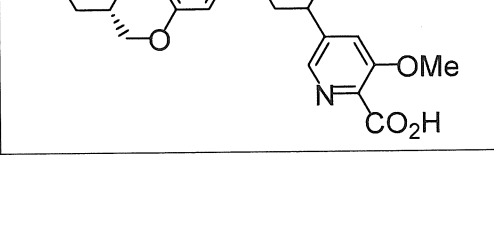
Bảng 3

|          |                                                                                     |                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ví dụ 35 |    | MS(ESI)m/z: 421(M+1)+ |
| Ví dụ 36 |    | MS(ESI)m/z: 431(M+1)+ |
| Ví dụ 37 |    | MS(ESI)m/z: 431(M+1)+ |
| Ví dụ 38 |   | MS(ESI)m/z: 431(M+1)+ |
| Ví dụ 39 |  | MS(ESI)m/z: 436(M+1)+ |
| Ví dụ 40 |  | MS(ESI)m/z: 447(M+1)+ |
| Ví dụ 41 |  | MS(ESI)m/z: 445(M+1)+ |

Bảng 4

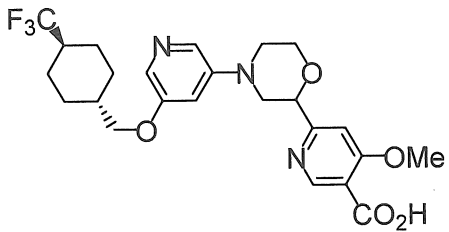
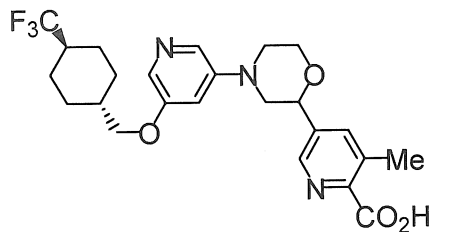
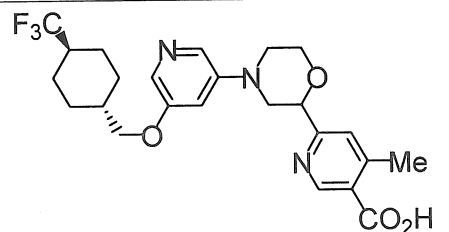
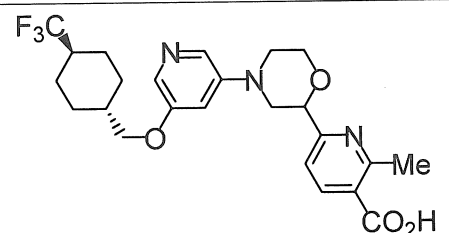
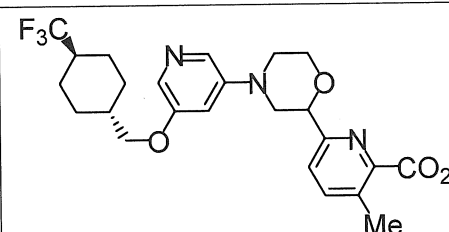
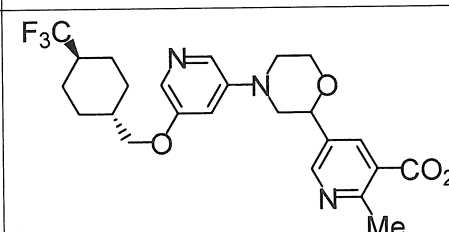
|          |                                                                                     |                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ 42 |    | MS(ESI)m/z: 475(M+1)+  |
| Ví dụ 43 |    | MS(ESI)m/z: 475(M+1)+  |
| Ví dụ 44 |    | MS(ESI)m/z: 475(M+1)+  |
| Ví dụ 45 |   | MS(ESI)m/z: 465(M+1)+  |
| Ví dụ 46 |  | MS(APCI)m/z: 495(M+1)+ |
| Ví dụ 47 |  | MS(ESI)m/z: 495(M+1)+  |

Bảng 5

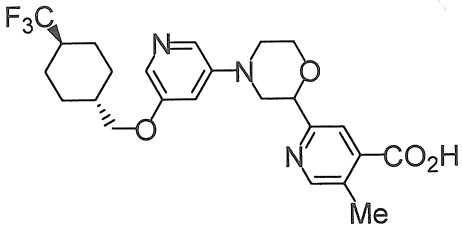
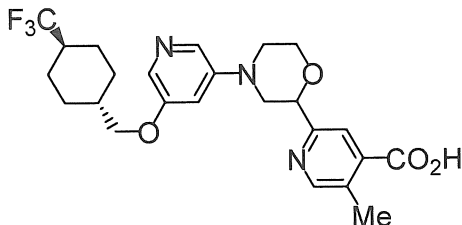
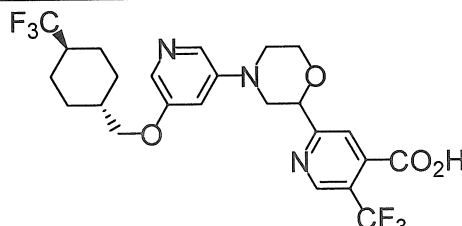
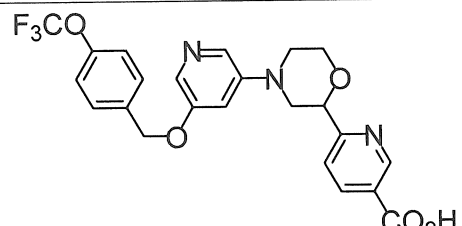
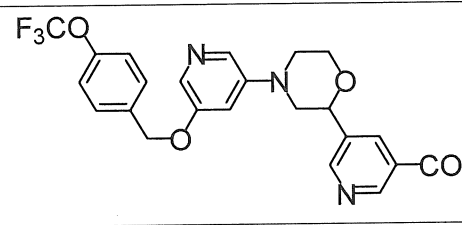
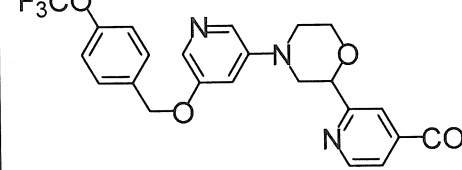
|          |                                                                                     |                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ví dụ 48 |    | MS(ESI)m/z: 510(M+1)+ |
| Ví dụ 49 |    | MS(ESI)m/z: 466(M+1)+ |
| Ví dụ 50 |    | MS(ESI)m/z: 466(M+1)+ |
| Ví dụ 51 |   | MS(ESI)m/z: 466(M+1)+ |
| Ví dụ 52 |  | MS(ESI)m/z: 466(M+1)+ |
| Ví dụ 53 |  | MS(ESI)m/z: 496(M+1)+ |



Bảng 6

|          |                                                                                     |                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ví dụ 54 |    | MS(ESI)m/z: 496(M+1)+ |
| Ví dụ 55 |    | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+ |
| Ví dụ 56 |    | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+ |
| Ví dụ 57 |   | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+ |
| Ví dụ 58 |  | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+ |
| Ví dụ 59 |  | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+ |

Bảng 7

|          |                                                                                     |                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ 60 |    | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+  |
| Ví dụ 61 |    | MS(ESI)m/z: 480(M+1)+  |
| Ví dụ 62 |    | MS(APCI)m/z: 534(M+1)+ |
| Ví dụ 63 |   | MS(ESI)m/z: 476(M+1)+  |
| Ví dụ 64 |  | MS(ESI)m/z: 476(M+1)+  |
| Ví dụ 65 |  | MS(ESI)m/z: 476(M+1)+  |

Bảng 8

|          |  |                       |
|----------|--|-----------------------|
| Ví dụ 66 |  | MS(ESI)m/z: 490(M+1)+ |
| Ví dụ 67 |  | MS(ESI)m/z: 459(M+1)+ |
| Ví dụ 68 |  | MS(ESI)m/z: 459(M+1)+ |

Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 7, 9 - 11 và các ví dụ 14 - 16.

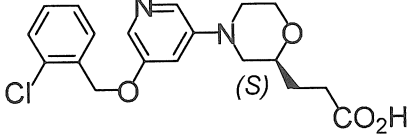
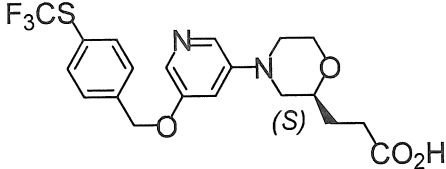
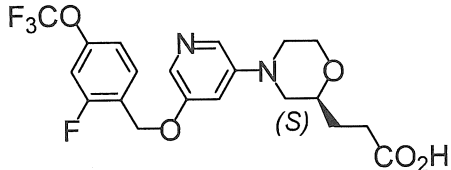
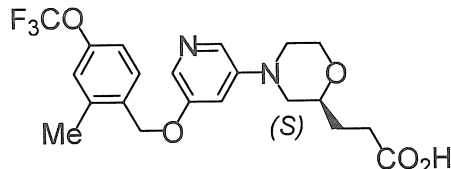
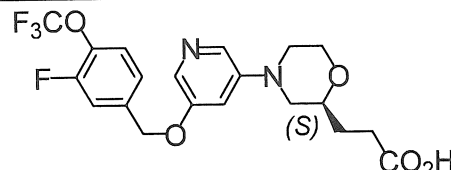
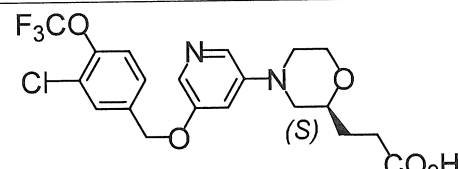
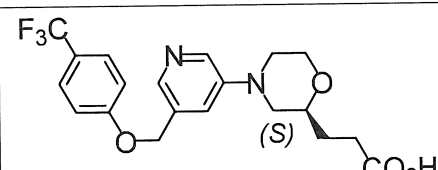
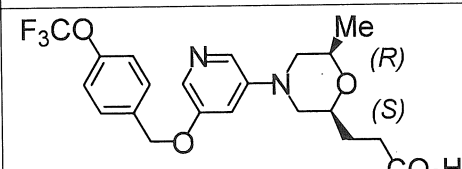
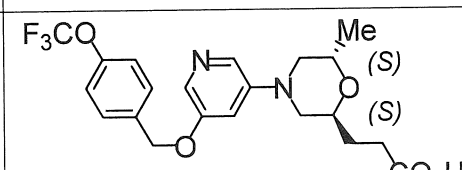
Bảng 9

|          |  |                        |
|----------|--|------------------------|
| Ví dụ 69 |  | MS(ESI)m/z: 427(M+1)+  |
| Ví dụ 70 |  | MS(APCI)m/z: 432(M+1)+ |
| Ví dụ 71 |  | MS(ESI)m/z: 349(M+1)+  |
| Ví dụ 72 |  | MS(ESI)m/z: 389(M+1)+  |

Bảng 10

|          |  |                       |
|----------|--|-----------------------|
| Ví dụ 73 |  | MS(ESI)m/z: 375(M+1)+ |
| Ví dụ 74 |  | MS(ESI)m/z: 377(M+1)+ |
| Ví dụ 75 |  | MS(ESI)m/z: 385(M+1)+ |
| Ví dụ 76 |  | MS(ESI)m/z: 417(M+1)+ |
| Ví dụ 77 |  | MS(ESI)m/z: 361(M+1)+ |
| Ví dụ 78 |  | MS(ESI)m/z: 377(M+1)+ |
| Ví dụ 79 |  | MS(ESI)m/z: 377(M+1)+ |

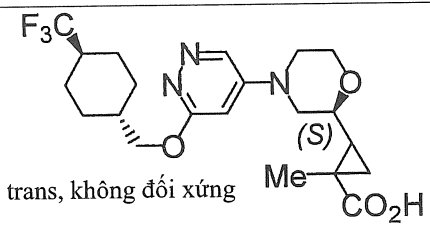
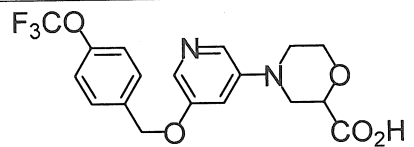
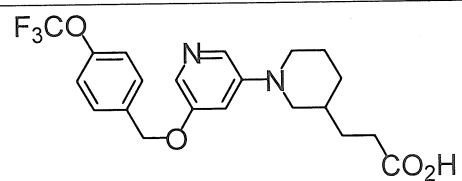
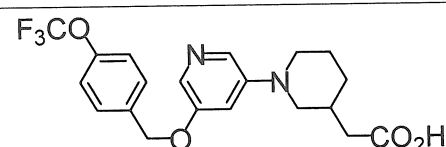
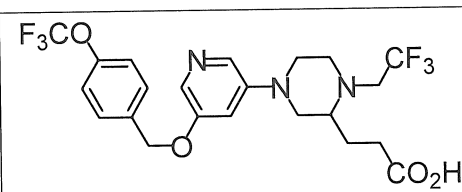
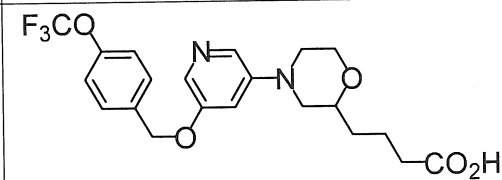
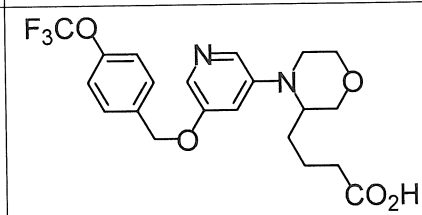
Bảng 11

|          |                                                                                     |                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ 80 |    | MS(ESI)m/z: 377(M+1)+  |
| Ví dụ 81 |    | MS(APCI)m/z: 443(M+1)+ |
| Ví dụ 82 |    | MS(ESI)m/z: 445(M+1)+  |
| Ví dụ 83 |   | MS(ESI)m/z: 441(M+1)+  |
| Ví dụ 84 |  | MS(ESI)m/z: 445(M+1)+  |
| Ví dụ 85 |  | MS(ESI)m/z: 461(M+1)+  |
| Ví dụ 86 |  | MS(ESI)m/z: 411(M+1)+  |
| Ví dụ 87 |  | MS(ESI)m/z: 441(M+1)+  |
| Ví dụ 88 |  | MS(ESI)m/z: 441(M+1)+  |

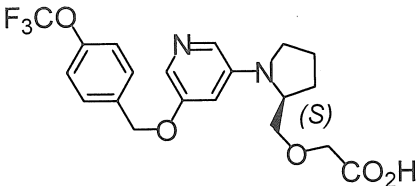
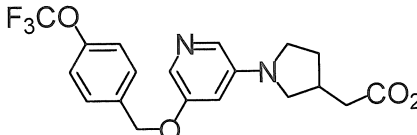
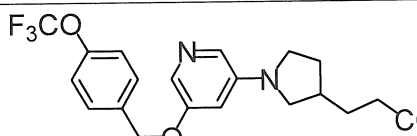
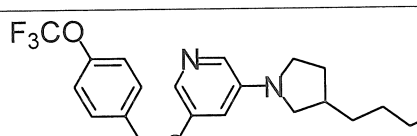
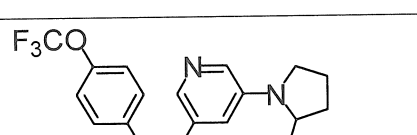
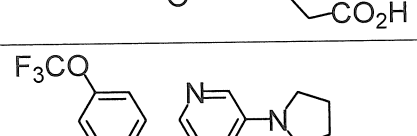
Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 7, 14 - 17 và

các ví dụ 19 - 24.

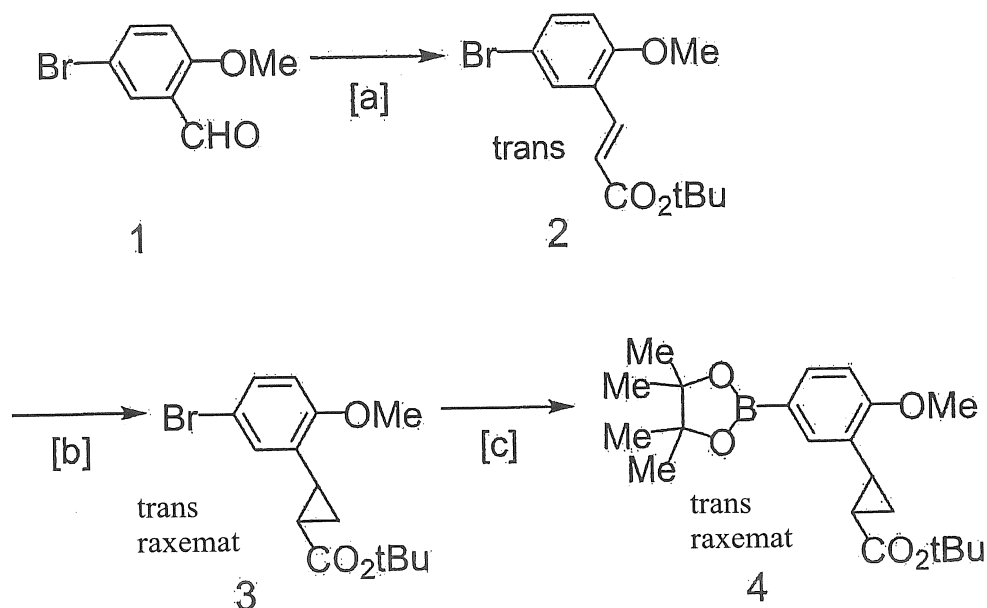
Bảng 12

|          |                                                                                                                |                        |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ 89 |  <p>trans, không đối xứng</p> | MS(ESI)m/z: 444(M+1)+  |
| Ví dụ 90 |                               | MS(APCI)m/z: 399(M+1)+ |
| Ví dụ 91 |                               | MS(ESI)m/z: 425(M+1)+  |
| Ví dụ 92 |                              | MS(ESI)m/z: 411(M+1)+  |
| Ví dụ 93 |                             | MS(ESI)m/z: 508(M+1)+  |
| Ví dụ 94 |                             | MS(ESI)m/z: 441(M+1)+  |
| Ví dụ 95 |                             | MS(ESI)m/z: 441(M+1)+  |

Bảng 13

|           |                                                                                     |                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ví dụ 96  |    | MS(ESI)m/z: 427(M+1)+ |
| Ví dụ 97  |    | MS(ESI)m/z: 397(M+1)+ |
| Ví dụ 98  |    | MS(ESI)m/z: 411(M+1)+ |
| Ví dụ 99  |    | MS(ESI)m/z: 425(M+1)+ |
| Ví dụ 100 |   | MS(ESI)m/z: 411(M+1)+ |
| Ví dụ 101 |  | MS(ESI)m/z: 409(M+1)+ |

## Ví dụ tham khảo 1



## Bước a

Dung dịch của tert-butyl diethylphosphonoacetat (14,1g, 55,8mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch tetrahydrofuran 1M (55,8ml, 55,8mmol) của kali tert-butoxit, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của hợp chất 1 (10,0g, 46,5mmol) trong tetrahydrofuran (100ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric 1M (55ml) và nước (100ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (14,8g, 101%). MS(APCI)m/z: 257,259(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

## Bước b

Dung dịch của kali tert-butoxit (1,75g, 15,6mmol) trong dimetyl sulfoxit (40ml) được bổ sung trimetylsulfoxoni iodua (3,43g, 15,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch của hợp chất 2 (4,07g, 13,0mmol) trong dimetyl sulfoxit (40ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

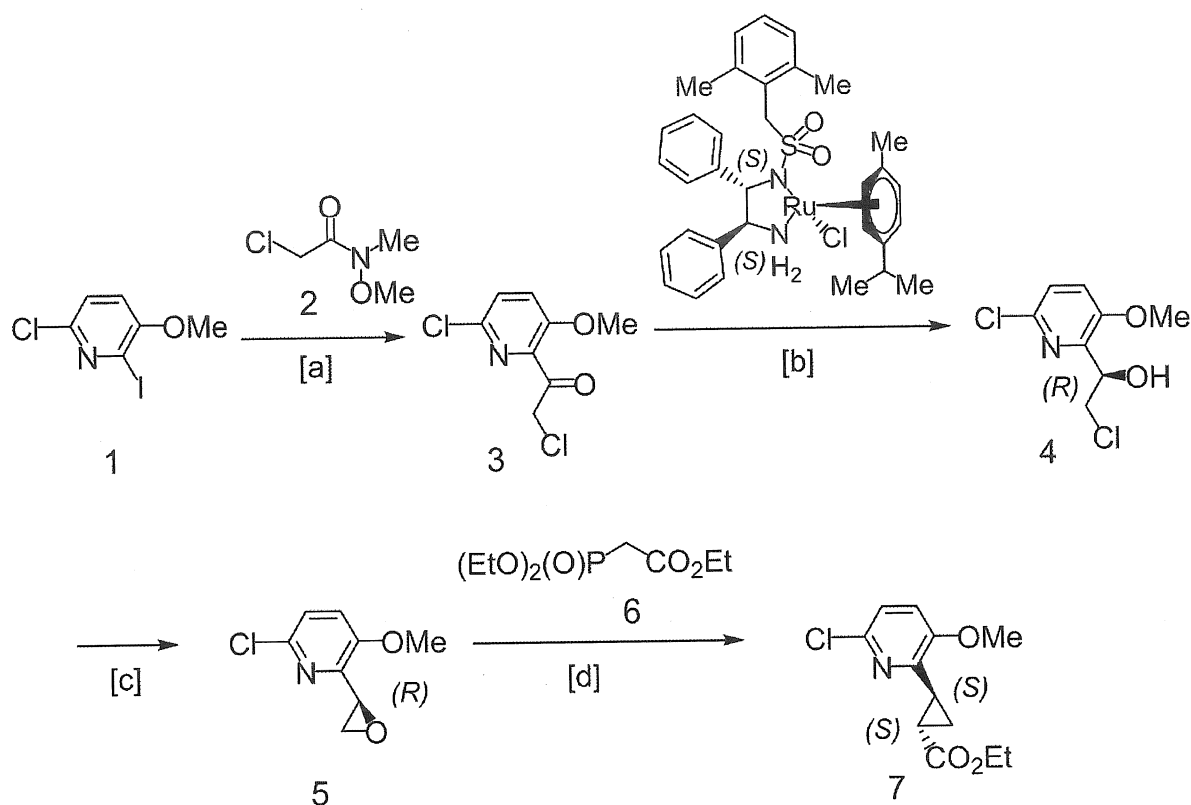


nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (2,77g, 65,2%). MS(APCI)m/z: 327,329(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (2,72g, 8,31mmol) và bis(pinacolato)diboran (3,16g, 12,5mmol) trong 1,4-dioxan (60ml) được bổ sung kali axetat (2,45g, 24,9mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (243mg, 333μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (3,38g, 109%). MS(APCI)m/z: 319(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ tham khảo 2



#### Bước a

Dung dịch của dung dịch tetrahydrofuran 2M (24,5ml, 49,0mmol) của isopropyl magie clorua trong tetrahydrofuran (30ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch của hợp chất 1 (12,0g, 44,5mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được bổ sung thêm dung dịch tetrahydrofuran (4,45ml, 8,91mmol) của isopropyl magie clorua

2M theo cách nhỏ giọt, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của hợp chất 2 (6,43g, 46,8mmol) trong tetrahydrofuran (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 2 giờ và khuấy trộn qua đêm trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (40ml) và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (160ml), và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được rửa bằng clorofom (50ml)-hexan (100ml) để tạo ra hợp chất 3 (5,84g, 59,6%). MS(ESI)m/z: 220,222(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (14,2g, 64,5mmol) và clo[(1S,2S)-N-(2',6'-dimethylbenzylsulfonyl)-1,2-diphenyletandiamin](p-xymen)ruteni (II) (777mg, 1,29mmol) trong N-metylpyrrolidon (129ml) được bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp của axit formic (12,2ml, 323mmol) và triethylamin (17,9ml, 129mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (700ml) và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (700ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (390ml), nước (520ml) và nước muối bão hòa (260ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (14,5g, 95,3%ee). MS(ESI)m/z: 222,224(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

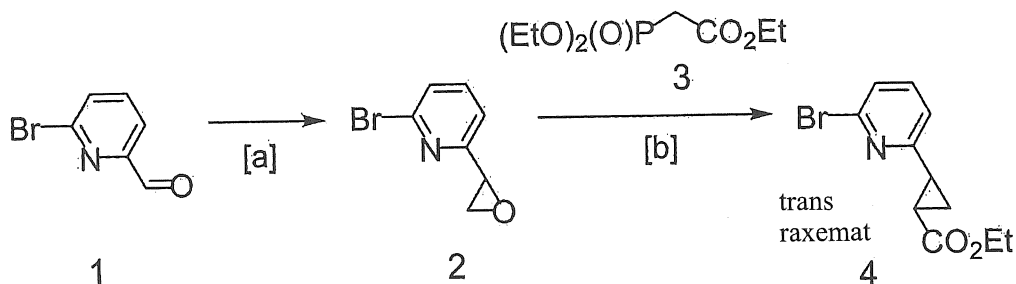
Dung dịch của hợp chất 4 (14,5g, 65,3mmol) trong diethyl ete (140ml) được bổ sung dung dịch của kali hydroxit (85% trọng lượng, 11,0g, 166mmol) trong nước (140ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn qua đêm. Huyền phù phản ứng được chiết bằng ethyl axetat (280ml), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 5 (11,78g, 99,2%, 90,1%ee). MS(ESI)m/z: 186,188(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 6 (28,9ml, 146mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran 1M (127ml, 127mmol) của kali tert-butoxit, dung dịch của hợp chất 5 (11,8g, 63,3mmol) trong tetrahydrofuran (19ml) được bổ sung,

và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (740ml) được bổ sung, và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước (185ml). Chất rắn thu được được kết tinh lại bằng ethanol (150ml) để tạo ra hợp chất 7 (11,8g, 73,2%, 99,7%ee). MS(ESI)m/z: 256,258(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 3



Bước a

Huyền phù của natri hydrua (60% trọng lượng, 421mg, 10,5mmol) trong dimetyl sulfoxit (35ml) được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 60°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, trimethylsulfoxoni iodua (2,70g, 12,3mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch của hợp chất 1 (1,63g, 8,76mmol) trong dimetyl sulfoxit (15ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (200ml) và hỗn hợp được chiết bằng tert-butyl methyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (910mg, 45,7%). MS(ESI)m/z: 200,202(M+1)<sup>+</sup>.

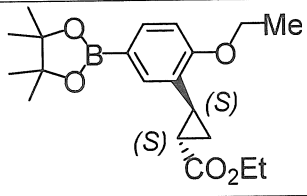
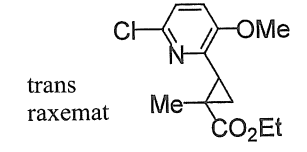
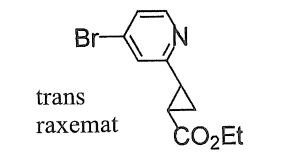
Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (2,13g, 9,50mmol) trong tetrahydrofuran (2,0ml) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch tetrahydrofuran 1M (7,92ml, 7,92mmol) của kali tert-butoxit, hợp chất 2 (900mg, 3,96mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (40ml) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4

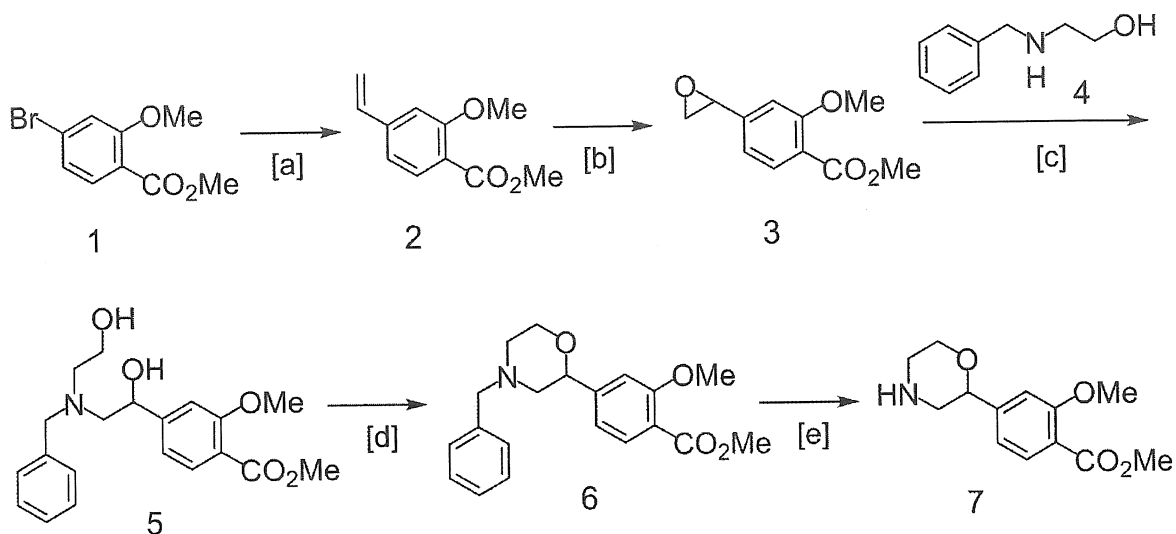
(735mg, 68,7%). MS(ESI)m/z: 270,272(M+1)<sup>+</sup>.

Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 18 - 20 và các ví dụ tham khảo 1 - 3.

Bảng 14

|                   |                                                                                   |                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Ví dụ tham khảo 4 |  | MS(ESI)m/z: 361(M+1) <sup>+</sup>     |
| Ví dụ tham khảo 5 |  | MS(ESI)m/z: 270,272(M+1) <sup>+</sup> |
| Ví dụ tham khảo 6 |  | MS(ESI)m/z: 270,272(M+1) <sup>+</sup> |

Ví dụ tham khảo 7



Bước a

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (3,00g, 12,2mmol) và phức chất vinylboronic anhydrit pyridin (2,36g, 9,79mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (122ml) và nước (10ml) được bổ sung kali cacbonat (3,38g, 24,5mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (354mg, 306μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và phân bố được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (2,35g, 99,9%). MS(ESI)m/z: 193(M+1)<sup>+</sup>.

Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 2 (2,35g, 12,2mmol) trong rượu tert-butylic (30ml) và nước (40ml) được bổ sung N-bromosuccinimide (2,39g, 13,4mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 45°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (23,06ml, 12,2ml) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (3,06ml, 12,2ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 3 (2,48g, 97,4%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,76 (1H,m), 3,17 (1H,m), 3,88 (1H,m), 3,88 (3H,s), 3,91 (3H,s), 6,87 (1H,d,J=1,5Hz), 6,93 (1H,dd,J=8,2,1,5Hz), 7,78 (1H,d,J=8,2Hz).

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (2,48g, 11,9mmol) trong 2-metyl-2-butanol (60ml) được bổ sung hợp chất 4 (1,89g, 12,5mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (2,17g, 50,7%).  $\text{MS}(\text{APCI})m/z$ : 360(M+1) $^+$ .

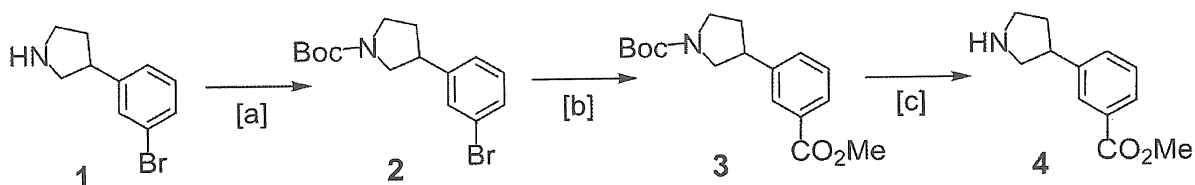
#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 5 (2,17g, 6,04mmol) trong tetrahydrofuran (60ml) được bổ sung tributylphosphin (2,23ml, 9,06mmol) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (2,29g, 9,06mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất không tan được lọc ra từ huyền phù phản ứng, phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (1,18g, 57,2%).  $\text{MS}(\text{APCI})m/z$ : 342(M+1) $^+$ .

#### Bước e

Dung dịch của hợp chất 6 (307mg, 899 $\mu\text{mol}$ ) trong metanol (45ml) được bổ sung 10%-palladi/carbon (92mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 7 (187mg, 82,8%).  $\text{MS}(\text{APCI})m/z$ : 252(M+1) $^+$ .

## Ví dụ tham khảo 8



## Bước a

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (400mg, 1,77mmol) trong tetrahydrofuran (18ml) và metanol (3,0ml) được bổ sung di-tert-butyl-dicacbonat (425mg, 1,95mmol) và triethylamin (377 $\mu$ l, 2,65mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và nước và etyl axetat được bổ sung vào phần bã để tách pha. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (400mg, 69,3%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (9H,s), 1,96 (1H,m), 2,25 (1H,m), 3,22-3,44 (3H,m), 3,53-3,66 (1H,m), 3,75-3,85 (1H,m), 7,15-7,21 (2H,m), 7,36-7,38 (1H,d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7,38 (1H,s).

## Bước b

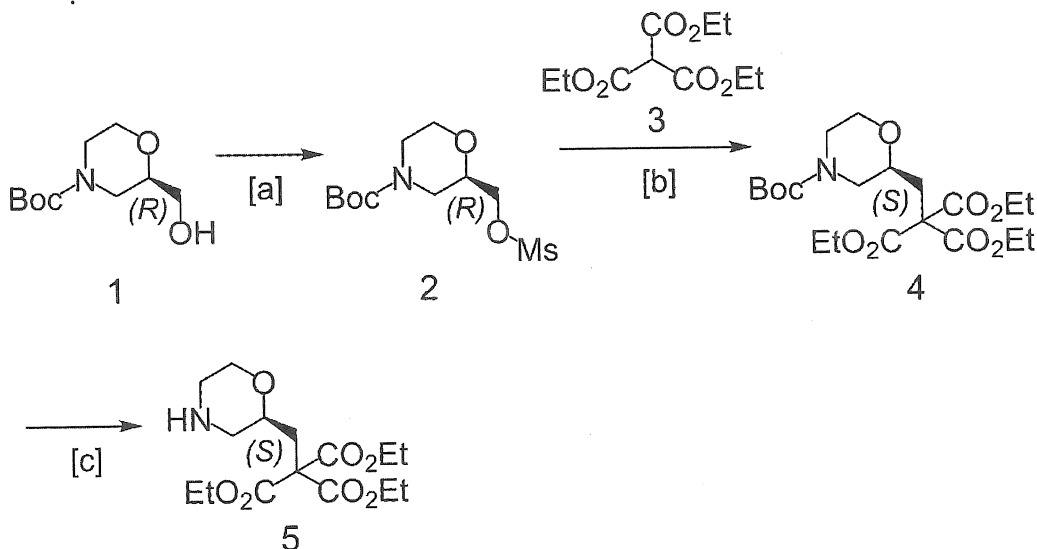
Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 2 (400mg, 1,23mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0ml) và etanol (15ml) được bổ sung natri axetat (168mg, 2,05mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (289mg, 354 $\mu$ mol) và diisopropyletylamin (918 $\mu$ l, 5,31mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí cacbon monoxit trong điều kiện gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung, và hỗn hợp được lọc qua xelit. Phần lọc được tách pha, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (224mg, 41,5%). MS(ESI)m/z: 250(M-tBu+1) $^+$ .

## Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (224mg, 724 $\mu$ mol) trong clorofom (2,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,56ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak $^{\text{TM}}$ , RxnCX) để tạo ra hợp chất 4 (142mg, 94,3%).

MS(ESI)m/z: 206(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 9



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (20,0g, 92,1mmol) và triethylamin (16,6ml, 120 mol) trong diclometan (180ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch của mesyl clorua (7,84ml, 101mmol) trong diclometan (8,0ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (60ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá để tách pha. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (40ml) và nước muối bão hòa (60ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 2 (30,3g). MS(ESI)m/z: 296(M+1)<sup>+</sup>.

Bước b

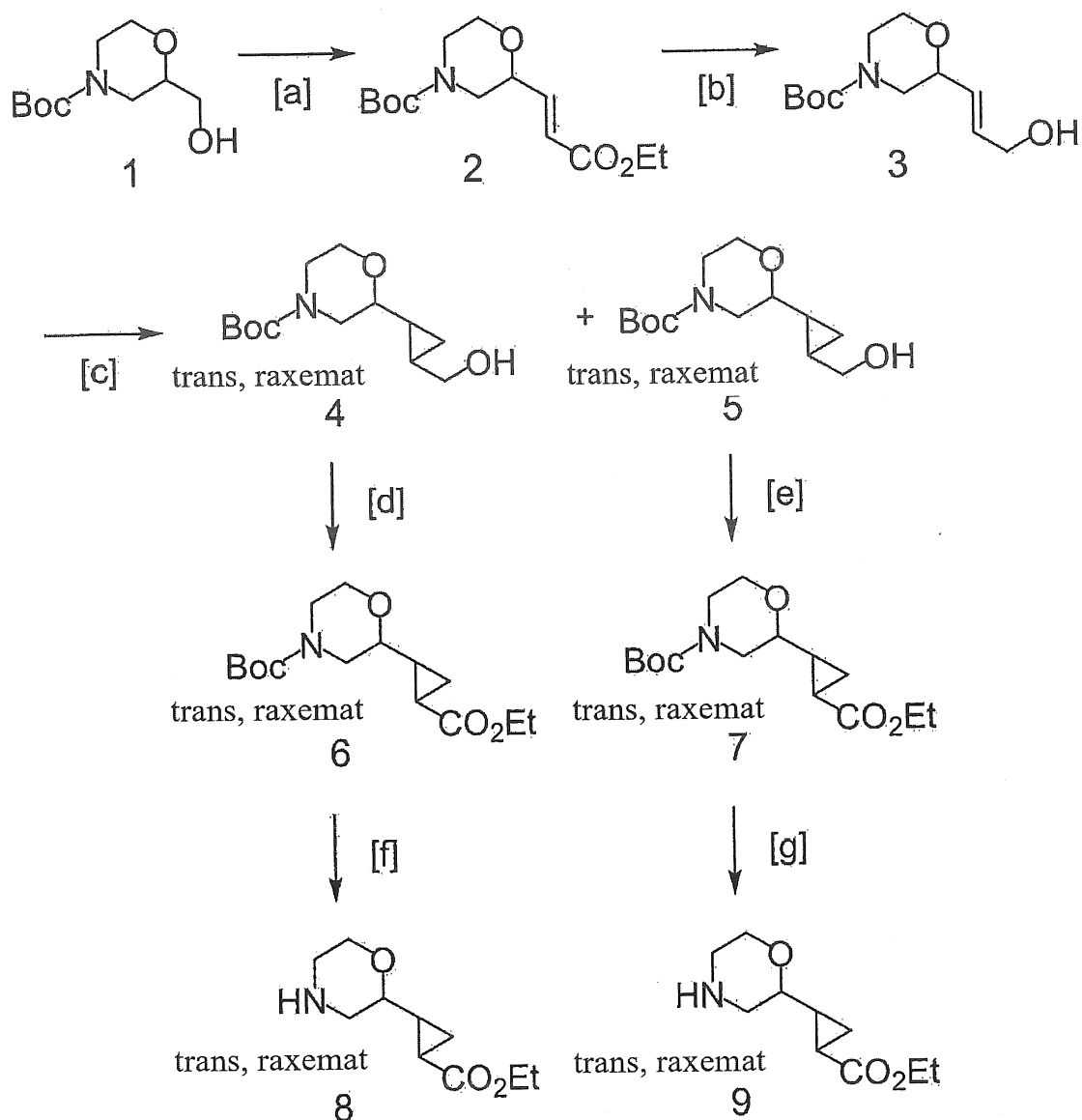
Dung dịch của hợp chất 2 (30,3g, 92,3mmol) và hợp chất 3 (39,2ml, 185mmol) trong N-metylpyrrolidon (230ml) được bổ sung kali cacbonat (63,8g, 462mmol) và natri iodua (4,15g, 27,7mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện gia nhiệt ở 120°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (500ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (400ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hòa (50ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (41,6g, 90,4%). MS(ESI)m/z: 432(M+1)<sup>+</sup>.

Bước c

Dung dịch của hợp chất 4 (2,00g, 4,17mmol) trong diclometan (20ml) được bổ

sung axit trifloaxetic (4,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (100ml) và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng clorofom (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 5 (1,40g). MS(ESI)m/z: 332(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 10



Bước a

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (5,00g, 23,0mmol) trong diclometan (60ml) và dimetyl sulfoxit (20ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trietylamin (19,2ml, 138mmol) và phức chất lưu huỳnh trioxit pyridin (11,0g, 69,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng



được bổ sung nước (60ml), và hỗn hợp được chiết bằng clorofom (40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (30ml) và nước muối bão hòa (30ml), làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong tetrahydrofuran (30ml), bổ sung nhỏ giọt dung dịch của etyl diethylphosphonoacetat (7,73g, 34,5mmol) và natri hydrua (60% trọng lượng, 1,20g, 34,5mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (60ml) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (60ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (2,92g, 38,3%). MS(ESI)m/z: 286(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 2 (3,32g, 10,2mmol) trong tetrahydrofuran (35ml) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch diclometan 1M (30,5ml, 30,5mmol) của diisobutyl nhôm hydrua, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch muối Rochelle bão hòa trong nước (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết 3 lần bằng etyl axetat (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (1,55g, 57,7%). MS(ESI)m/z: 188(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (780mg, 2,94mmol) trong 1,2-dicloetan (15ml) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch toluen 1M (5,90ml, 5,90mmol) của diethyl kẽm và cloiodometan (860μl, 11,8mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5,0ml), dung dịch muối Rochelle bão hòa trong nước (30ml) và clorofom (30ml) và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết hai lần bằng clorofom (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (145mg, 19%) và hợp chất 5

(140mg, 18%). Hợp chất 4 và hợp chất 5 là các chất đồng phân không đối quang.

hợp chất 4: MS(ESI)m/z: 258(M+1)<sup>+</sup>.

hợp chất 5: MS(ESI)m/z: 258(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (280mg, 1,01mmol) trong axetonitril (6,0ml) và cacbon tetrachlorua (6,0ml) được bổ sung dung dịch của natri periodat (645mg, 3,02mmol) trong nước (9,0ml) và ruteni (IV) oxit hydrat (4,6mg, 30μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2-propanol (3,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (9,0ml) và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4,0ml), kali cacbonat (443mg, 3,21mmol) và iodoetan (257μl, 3,21mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (20ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (290mg, 64,1%). MS(ESI)m/z: 300(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước e

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 5 (260mg, 900μmol) trong axetonitril (5,0ml) và cacbon tetrachlorua (5,0ml) được bổ sung dung dịch của natri periodat (578mg, 2,70mmol) trong nước (7,5ml) và ruteni (IV) oxit hydrat (4,1mg, 27μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2-propanol (2,5ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (7,5ml) và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3,5ml), kali cacbonat (377mg, 2,73mmol) và iodoetan (218μl, 2,73mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (20ml) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat

khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 7 (210mg, 77,2%). MS(ESI)m/z: 300(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước f

Dung dịch của hợp chất 6 (205mg, 685μmol) trong diclometan (3,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được hòa tan trong clorofom, rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 8 (140mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,01 (1H,m), 1,15 (1H,m), 1,25 (3H,t,J=7,2Hz), 1,50 (1H,m), 1,60 (1H,m), 2,68 (1H,m), 2,78 (1H,m), 2,85 (1H,m), 2,98 (1H,m), 3,09 (1H,m), 3,54 (1H,m), 3,85 (1H,m), 4,12 (2H,m).

MS(ESI)m/z: 200(M+1)<sup>+</sup>.

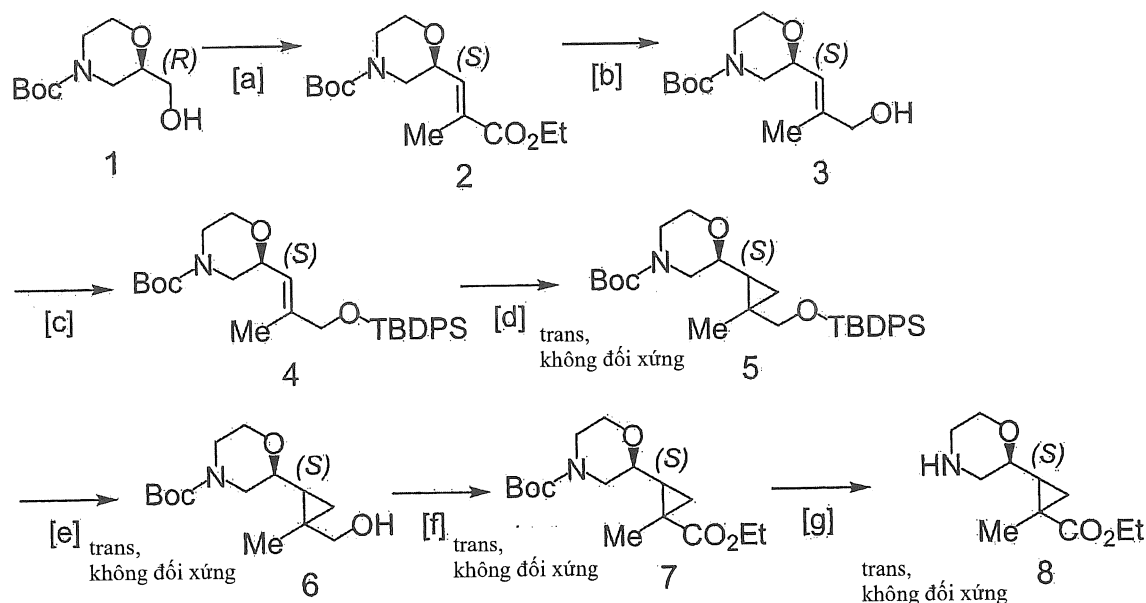
#### Bước g

Dung dịch của hợp chất 7 (210mg, 701μmol) trong diclometan (3,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được hòa tan trong clorofom, rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 9 (160mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,87 (1H,m), 1,14 (1H,m), 1,25 (3H,t,J=7,2Hz), 1,50 (1H,m), 1,70 (1H,m), 2,71 (1H,m), 2,79 (1H,m), 2,86 (1H,m), 2,94-2,99 (2H,m), 3,54 (1H,m), 3,86 (1H,m), 4,11 (2H,m).

MS(ESI)m/z: 200(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 11



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (2,50g, 11,5mmol) và 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy không chứa gốc tự do (36,0mg, 230 $\mu$ mol) trong diclometan (35ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri bromua (118mg, 1,15mmol) trong nước (2,0ml), natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (5,5ml) và dung dịch natri hypoclorit 5% trong nước (17,1ml, 11,5mmol) trong 45 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước muối bão hòa (30ml), và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng clorofom (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (30ml) và nước muối bão hòa (30ml), làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml) và bổ sung nhỏ giọt dung dịch của ethyl diethylphosphonopropionat (3,47g, 14,6mmol) và natri hydrua (60% trọng lượng, 499mg, 12,5mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (40ml) và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (80ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (1,74g, 53,6%). MS(ESI)m/z: 300(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

Dung dịch của hợp chất 2 (1,74g, 5,81mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch diclometan 1M (20,3ml, 20,3mmol) của diisobutyl nhôm

hydrua ở  $-50^{\circ}\text{C}$  trong 40 phút, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 2 giờ trong lúc làm ấm đến  $-30^{\circ}\text{C}$ . Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp của metanol (1,0ml) và tetrahydrofuran (10ml) ở  $-30^{\circ}\text{C}$ , và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 1 giờ trong lúc làm ấm đến  $-10^{\circ}\text{C}$ . Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch muối Rochelle bão hòa trong nước (10ml) ở  $-10^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết hai lần bằng etyl axetat (40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (950mg, 58,4%). MS(ESI)m/z: 258(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (950mg, 3,40mmol) trong diclometan (15ml) được bổ sung imidazol (694mg, 10,2mmol) và tert-butylclodiphenylsilan (1,32ml, 5,10mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 9 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (2,20g).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,06 (9H,s), 1,48 (9H,s), 1,66 (3H,s), 2,71 (1H,m), 2,96 (1H,m), 3,57 (1H,m), 3,84-3,91 (3H,m), 4,05 (2H,s), 4,12 (1H,m), 5,52 (1H,d,J=8Hz), 7,35-7,44 (6H,m), 7,64-7,68 (4H,m).

#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 4 (2,20g, 3,40mmol) trong 1,2-dicloetan (35ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch toluen 1M (11,1ml, 11,1mmol) của dietyl kẽm và cloiodometan (1,61ml, 22,1mmol) trong 45 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5,0ml), dung dịch muối Rochelle bão hòa trong nước (10ml) và clorofom (10ml) và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết hai lần bằng clorofom (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối Rochelle bão hòa trong nước (10ml) và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 5 (1,35g, 70,9%).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,36 (1H,t,J=5Hz), 0,69-0,76 (2H,m), 1,06 (9H,s), 1,20

(3H,s), 1,46 (9H,s), 2,74 (1H,m), 2,93 (1H,m), 3,20 (1H,m), 3,45-3,56 (2H,m), 3,84-3,98 (3H,m), 7,35-7,44 (6H,m), 7,62-7,65 (4H,m).

#### Bước e

Dung dịch của hợp chất 5 (1,35g, 2,41mmol) trong tetrahydrofuran (8,0ml) được bổ sung dung dịch tetrahydrofuran 1M (4,82ml, 4,82mmol) của tetrabutylamoni florua, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (10ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (720mg, 94,7%). MS(ESI)m/z: 272(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước f

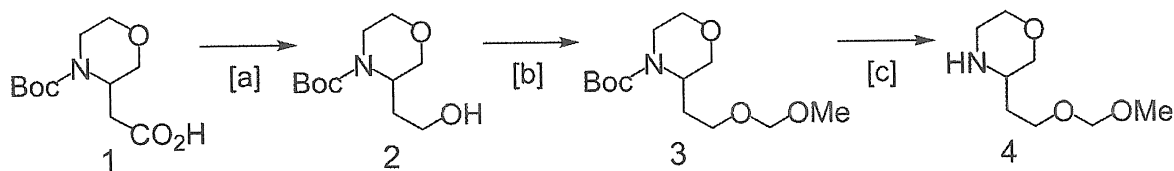
Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 6 (360mg, 1,33mmol) trong axetonitril (8,0ml) và cacbon tetraclorua (8,0ml) được bổ sung dung dịch của natri periodat (851mg, 3,98mmol) trong nước (12ml) và ruteni (IV) oxit hydrat (10mg, 66μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2-propanol (4,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (10ml) và dung dịch axit xitric 10% trong nước (10ml), và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5,0ml), kali cacbonat (564mg, 3,95mmol) và iodoetan (316μl, 3,95mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (30ml) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 7 (270mg, 62,8%). MS(ESI)m/z: 314(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước g

Dung dịch của hợp chất 7 (270mg, 827μmol) trong diclometan (4,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được hòa tan trong clorofom, rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa,

làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 8 (195mg).  
MS(ESI)m/z: 214(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 12



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (1,00g, 4,08mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (6,0ml) được bổ sung 4-metylmorpholin (493μl, 4,48mmol) và isobutyl clorofomat (586μl, 4,48mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 2 giờ. Huyền phù phản ứng được lọc, natri bohydrua (231mg, 6,12mmol) và nước (3,0ml) được bổ sung vào phần lọc trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (836mg, 88,7%). MS(ESI)m/z: 176(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

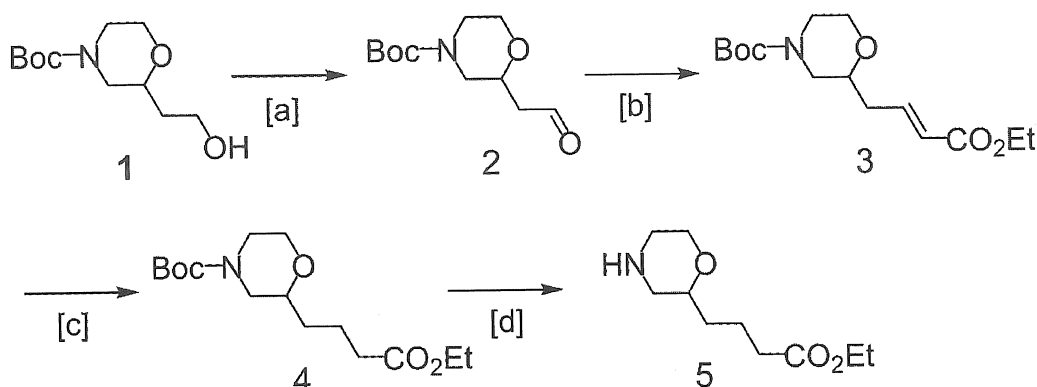
Dung dịch của hợp chất 2 (836mg, 3,61mmol) trong diclometan (10ml) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá diisopropyletylamin (1,88ml, 10,8mmol) và clometyl metyl ete (851μl, 11,21mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (926mg, 93,1%). MS(ESI)m/z: 276(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (926mg, 3,36mmol) trong diclometan (20ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2,6ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat 2M trong nước và chiết 3 lần bằng diclometan (30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 4 (594mg).

MS(ESI)m/z: 176(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 13



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (400mg, 1,73mmol) trong diclometan (12ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá Dess-Martin periodinan (1,10g, 2,59mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (399mg). MS(ESI)m/z: 174(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

Bước b

Dung dịch của hợp chất 2 (399mg, 1,74mmol) và etyl diethylphosphonoacetat (587mg, 2,62mmol) trong tetrahydrofuran (12,0ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 90,7mg, 2,27mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (325mg, 2,1%). MS(ESI)m/z: 244(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

Bước c

Dung dịch của hợp chất 3 (320mg, 1,07mmol) trong metanol (13ml) được bổ sung 10%-paladi/cacbon (64mg), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng

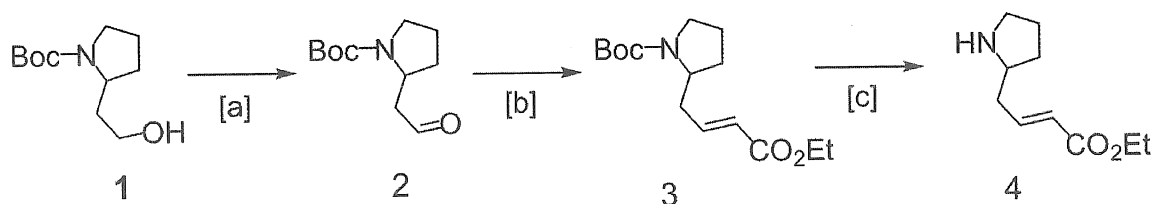


clorofom (10ml), lọc qua xelit, và phân lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4 (321mg, 99,7%). MS(ESI)m/z: 302(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước d

Dung dịch của hợp chất 4 (130mg, 431μmol) trong diclometan (2,6ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,26ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) để tạo ra hợp chất 5 (81,6mg, 94,0%). MS(ESI)m/z: 202(M+1)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ tham khảo 14



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (450mg, 2,09mmol) trong diclometan (21ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá Dess-Martin periodinan (1,33g, 3,14mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 2 (295mg, 66,2%). MS(ESI)m/z: 214(M+1)<sup>+</sup>.

#### Bước b

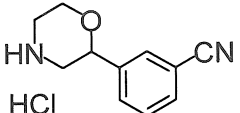
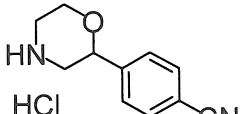
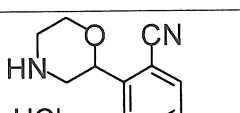
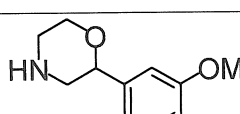
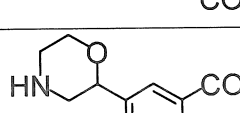
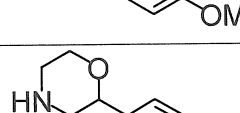
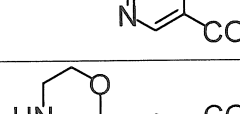
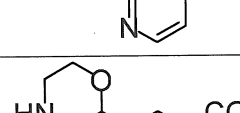
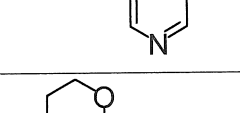
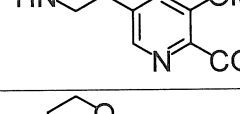
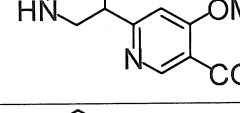
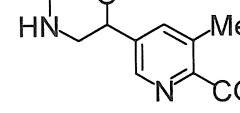
Dung dịch của ethyl diethylphosphonoacetat (457mg, 2,04mmol) trong tetrahydrofuran (14,0ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 70,7mg, 1,77mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá hợp chất 2 (290mg, 1,36mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất 3 (612mg). MS(ESI)m/z: 228(M-tBu+1)<sup>+</sup>.

## Bước c

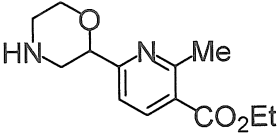
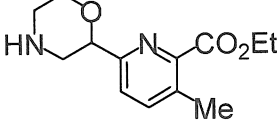
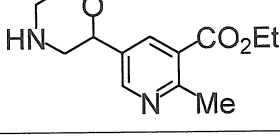
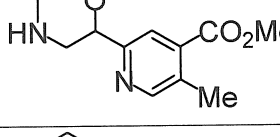
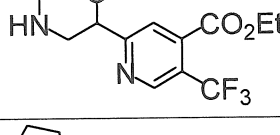
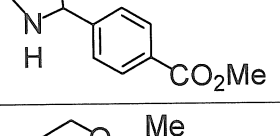
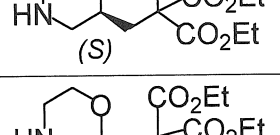
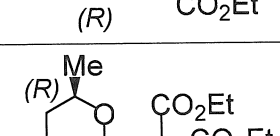
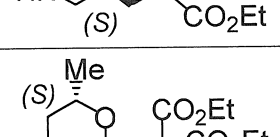
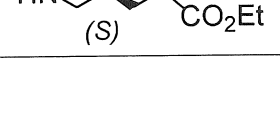
Dung dịch của hợp chất 3 (612mg, 2,04mmol) trong clorofom (1,0ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng cách chiết pha rắn sử dụng cột nhựa trao đổi cation (Waters, PoraPak™, RxnCX) để tạo ra hợp chất 4 (220mg, 88,2%). MS(ESI)m/z: 184(M+1)<sup>+</sup>.

Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 21 - 24 và các ví dụ 7 - 14.

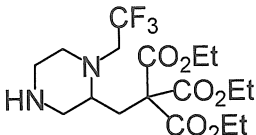
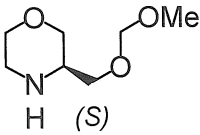
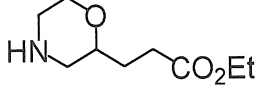
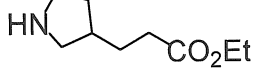
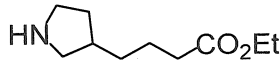
Bảng 15

|                    |                                                                                     |                        |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ tham khảo 15 |    | MS(ESI)m/z: 189(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 16 |    | MS(ESI)m/z: 189(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 17 |    | MS(ESI)m/z: 189(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 18 |    | MS(APCI)m/z: 252(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 19 |    | MS(ESI)m/z: 252(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 20 |   | MS(ESI)m/z: 223(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 21 |  | MS(ESI)m/z: 223(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 22 |  | MS(ESI)m/z: 237(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 23 |  | MS(ESI)m/z: 281(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 24 |  | MS(ESI)m/z: 253(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 25 |  | MS(ESI)m/z: 265(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 26 |  | MS(ESI)m/z: 251(M+1)+  |

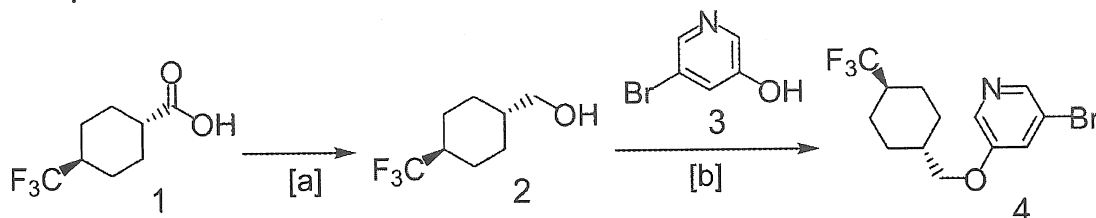
Bảng 16

|                    |                                                                                     |                        |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ví dụ tham khảo 27 |    | MS(APCI)m/z: 251(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 28 |    | MS(ESI)m/z: 251(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 29 |    | MS(ESI)m/z: 251(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 30 |    | MS(ESI)m/z: 237(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 31 |    | MS(ESI)m/z: 305(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 32 |  | MS(ESI)m/z: 206(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 33 |  | MS(ESI)m/z: 274(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 34 |  | MS(ESI)m/z: 332(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 35 |  | MS(ESI)m/z: 346(M+1)+  |
| Ví dụ tham khảo 36 |  | MS(ESI)m/z: 346(M+1)+  |

Bảng 17

|                    |                                                                                   |                       |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Ví dụ tham khảo 37 |  | MS(ESI)m/z: 413(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 38 |  | MS(ESI)m/z: 162(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 39 |  | MS(ESI)m/z: 188(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 40 |  | MS(ESI)m/z: 172(M+1)+ |
| Ví dụ tham khảo 41 |  | MS(ESI)m/z: 186(M+1)+ |

Ví dụ tham khảo 42



## Bước a

Dung dịch của lithi nhôm hydrua (2,90g, 76,5mmol) trong tetrahydrofuran (150ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá hợp chất 1 (10,0g, 51,0mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của nước (3,0ml) trong tetrahydrofuran (150ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Huyền phù phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M trong nước (3,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, nước (3,0ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng tetrahydrofuran (50ml). Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 2 (8,70g, 93,7%).

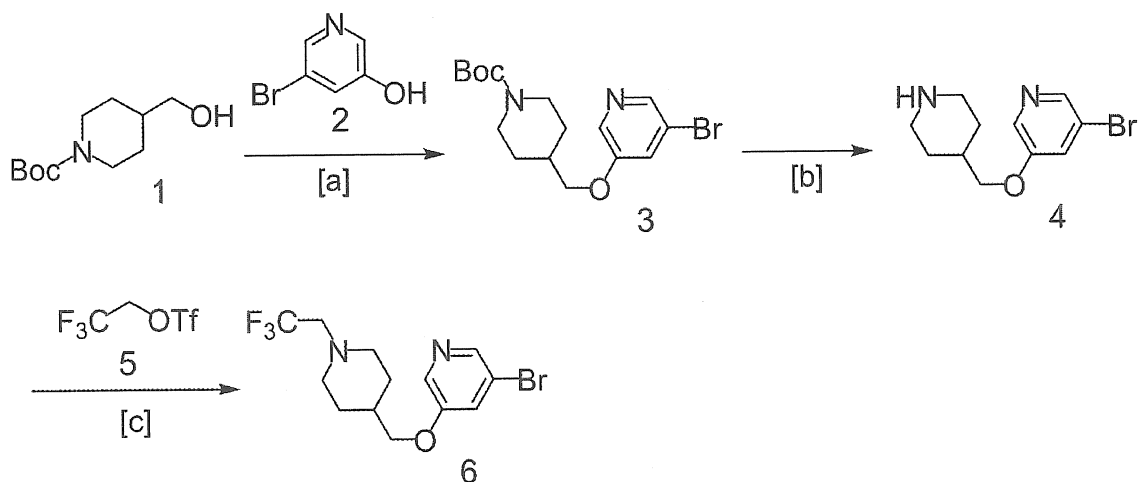
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94-1,05 (2H,m), 1,27-1,38 (3H,m), 1,49 (1H,m), 1,90-2,01 (5H,m), 3,48 (2H,t,  $J=6\text{Hz}$ ).

## Bước b

Dung dịch của hợp chất 2 (678mg, 3,72mmol) và hợp chất 3 (540mg, 3,10mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung triphenylphosphin (1,22g, 4,66mmol) và

diisopropyl azodicarboxylat (941mg, 4,66mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, dung dịch N,N-dimetylformamit 50% trong nước được bổ sung vào phần bã và hỗn hợp được chiết bằng heptan. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch N,N-dimetylformamit 50% trong nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (972mg, 92,6%). MS(ESI)m/z: 338,340(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 43



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (2,04g, 9,48mmol) và hợp chất 2 (1,50g, 8,62mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung triphenylphosphin (2,71g, 10,3mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (2,18g, 10,8mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (2,90g, 90,6%). MS(ESI)m/z: 371,373(M+1)<sup>+</sup>.

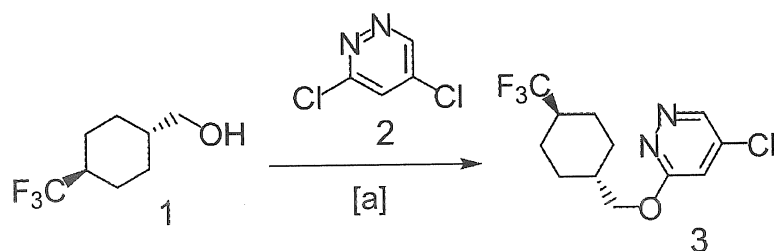
Bước b

Dung dịch của hợp chất 3 (2,90g, 7,81mmol) trong etyl axetat (10ml) được bổ sung dung dịch etyl axetat 4M (19,5ml, 78,0mmol) của axit clohydric, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 2M trong nước và quá trình tách pha được thực hiện. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4 (1,94g, 91,5%). MS(ESI)m/z: 271,273(M+1)<sup>+</sup>.

Bước c

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4 (1,29g, 4,76mmol) trong N,N-dimethylformamit (15ml) và diisopropyletylamin (1,65ml, 9,52mmol) được bổ sung hợp chất 5 (1,37ml, 9,52mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 6 (1,61g, 95,5%). MS(ESI)m/z: 353,355(M+1)<sup>+</sup>.

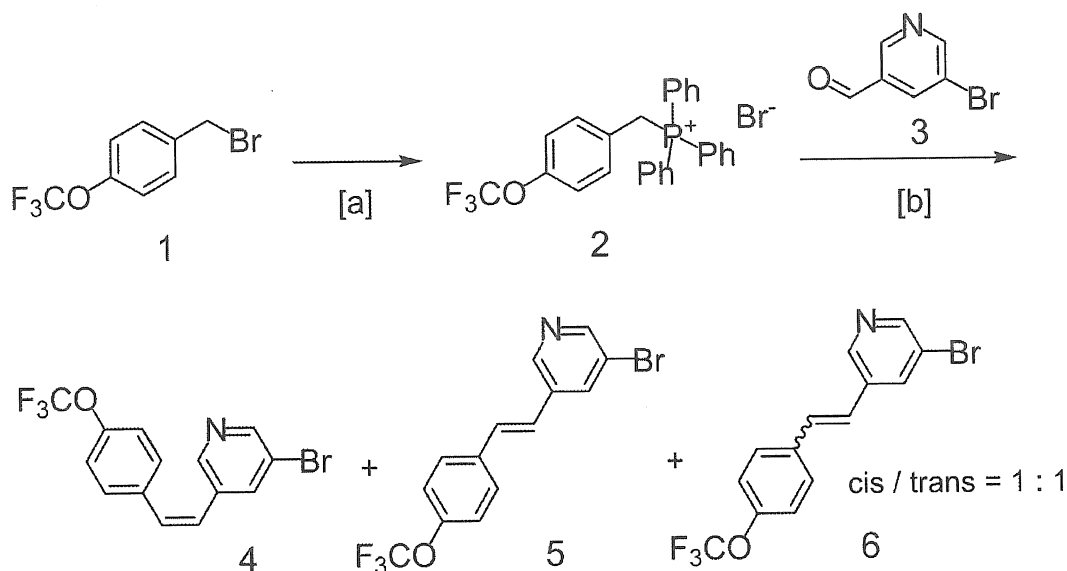
Ví dụ tham khảo 44



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (12,6g, 61,7mmol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước a, trong tetrahydrofuran (225ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 2,69g, 67,3mmol) theo các phần nhỏ, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá dung dịch của hợp chất 2 (8,35g, 56,1mmol) trong tetrahydrofuran (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong lúc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (150ml) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (4,95g, 30,0%). MS(ESI)m/z: 295,297(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 45



#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (5,00g, 19,6mmol) trong toluen (100ml) được bổ sung triphenylphosphin (5,66g, 21,6mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng toluen (50ml) và hỗn hợp được khuấy tiếp kết hợp gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng hexan (150ml), và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng hexan (100ml) để tạo ra hợp chất 2 (8,78g, 86,6%). MS(ESI)m/z: 437

#### Bước b

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 2 (3,62g, 6,99mmol) trong tetrahydrofuran (40ml) và N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá natri hydrua (60% trọng lượng, 155mg, 6,45mmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá hợp chất 3 (1,00g, 5,38mmol) theo các phần nhỏ, và hỗn hợp này được khuấy trộn trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Chất không tan được lọc ra từ huyền phù phản ứng và rửa bằng etyl axetat (50ml). Phần lọc được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hòa (100ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 4 (864mg, 46,7%), hợp chất 5 (193mg, 10,5%) và hợp chất 6 (619mg, 33,5%) dưới dạng hỗn hợp cis/trans.

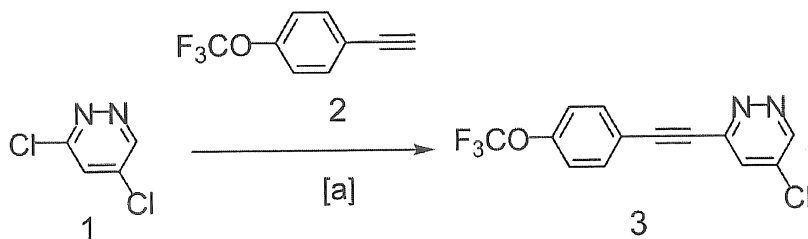
hợp chất 4: MS(ESI)m/z: 344,346(M+1)<sup>+</sup>.

hợp chất 5: MS(ESI)m/z: 344,346(M+1)<sup>+</sup>.



Hợp chất 6: MS(ESI)m/z: 344,346(M+1)<sup>+</sup>.

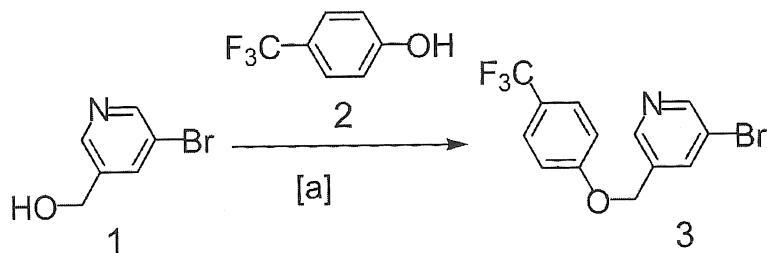
Ví dụ tham khảo 46



Bước a

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (200mg, 1,34mmol) và hợp chất 2 (250mg, 1,34mmol) trong N,N-dimetylformamit (4,0ml) và trietylamin (2,0ml) được bổ sung bistriphenylphosphinpaladi(II) diclorua (94,2mg, 134μmol), triphenylphosphin (70,4mg, 268μmol) và đồng iodua (25,6mg, 134μmol), và hỗn hợp này được khuấy trộn trong môi trường khí nitơ trong điều kiện gia nhiệt ở 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (30ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30ml) và nước muối bão hòa (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (160mg, 40,0%). MS(ESI)m/z: 299,301(M+1)<sup>+</sup>.

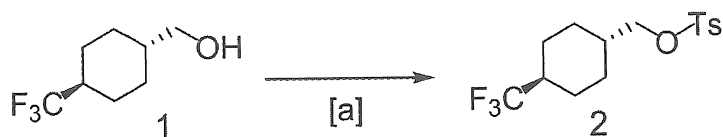
Ví dụ tham khảo 47



Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (200mg, 1,06mmol) và hợp chất 2 (224mg, 1,38mmol) trong tetrahydrofuran (6,0ml) được bổ sung tributylphosphin (341μl, 1,38mmol) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (349mg, 1,38mmol) theo các phần nhỏ, và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù phản ứng được pha loãng bằng hexan (6,0ml), chất không tan được lọc ra và phần lọc được cô đặc. Phần bã được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất 3 (324mg, 91,8%). MS(ESI)m/z: 332,334(M+1)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 48



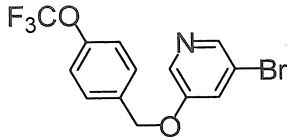
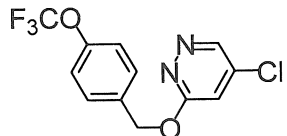
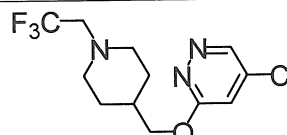
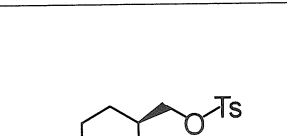
#### Bước a

Dung dịch của hợp chất 1 (100mg, 549 $\mu$ mol) thu được trong ví dụ tham khảo 42, bước a, trong diclometan (2,0ml) được bổ sung pyridin (133 $\mu$ l, 1,65mmol) và p-toluensulfonyl clorua (126mg, 659 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng này được bổ sung thêm p-toluensulfonyl clorua (62,8mg, 329 $\mu$ mol), và hỗn hợp này được khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml), rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M (10ml) và natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (10ml), và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 2 (176mg, 95,2%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,92-1,03 (2H,m), 1,22-1,33 (2H,m), 1,68 (1H,m), 1,81-1,86 (2H,m), 1,89-2,00 (3H,m), 2,46 (3H,s), 3,84 (2H,d,J=6,2Hz), 7,35 (2H,d,J=8,2Hz), 7,78 (2H,d,J=8,2Hz).

Các hợp chất sau đây được sản xuất theo các phương pháp sản xuất 25 - 29 và các ví dụ 42 - 48.

Bảng 18

|                    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ví dụ tham khảo 49 |  | MS(ESI)m/z: 348,350(M+1)+                                                                                                                                                               |
| Ví dụ tham khảo 50 |  | MS(ESI)m/z: 305,307(M+1)+                                                                                                                                                               |
| Ví dụ tham khảo 51 |  | MS(ESI)m/z: 310,312(M+1)+                                                                                                                                                               |
| Ví dụ tham khảo 52 |  | $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$ : 1,37-1,54 (4H,m), 1,56-1,66 (4H,m), 1,97-2,11 (2H,m), 2,45 (3H,s), 3,96 (2H,d,J=7,2Hz), 7,36 (2H,d,J=8,5Hz), 7,80 (2H,d,J=8,5Hz) |

Ví dụ thực nghiệm 1:

Phương pháp thử nghiệm ức chế enzym

Hỗn hợp (10 $\mu$ l) của cơ chất và một bộ các chất phản ứng định lượng cholin (200 $\mu$ M LPC (1-Oleoyl-sn-glyxero-3-phosphocholin Sigma #L1881), 25 $\mu$ M chất phản ứng Amplex UltraRed (Invitrogen), 0,1U/l Peroxidaza (TOYOBO), 1U/l Cholin oxidaza (TOYOBO)), được điều chế cùng với dung dịch đệm thử nghiệm (Tris 50mM (pH=8,0), NaCl 140mM, KCl 5mM, CaCl<sub>2</sub> 1mM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, BSA 0,1% (Albumin từ huyết thanh bò, SIGMA), Triton X-100 0,0025%), enzym (ATX tái tổ hợp của người 0,4ng/ $\mu$ l) (10 $\mu$ l), dung dịch chứa hợp chất (100nl) được phân phối vào đĩa 384 lỗ, ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và mức phát huỳnh quang (bước sóng kích thích 525nm/bước sóng phát xạ 598nm) được đo. Để làm chất chuẩn, cholin clorua được sử dụng. Với mẫu trống không chứa enzym được lấy là mức độ ức chế 100%, và mẫu đối chứng không chứa chất ức chế được lấy là mức độ ứng chế 0%, mức độ ứng chế được tính, và giá trị IC<sub>50</sub> được tính từ tỷ lệ phần trăm hoạt tính ức chế ở mỗi nồng độ.

Ví dụ thực nghiệm 2

Đo hoạt tính ATX trong huyết tương (ex vivo)

Dung dịch phân phối hợp chất được điều chế bằng cách nghiền thành bột ướt trong máy nghiền trộn (loại: MM400) trong 10 phút và điều chỉnh đến nồng độ đã cho

bằng dung dịch carboxymethylxenluloza 0,5% trong nước được sử dụng qua đường miệng cho chuột Wistar đực (5 tuần tuổi khi được sử dụng) ở liều lượng 5ml/kg. Các mẫu máu được thu hồi từ tĩnh mạch cổ trong khoảng thời gian từ 8 đến 24 giờ sau khi sử dụng. Máu được xử lý heparin bằng cách sử dụng ống nghiệm lấy máu vi mô Capiject (CJ-AL, TERUMO CORPORATION), và huyết tương được tách bằng cách ly tâm (4°C, 12000vòng/phút, trong 2 phút), và được bảo quản ở -80°C. Chuột sau khi lấy mẫu máu được gây chết êm ái bằng cách hút hết máu từ tĩnh mạch chủ đuôi trong điều kiện gây mê bằng cách xông hít isofluran. Phép đo hoạt tính ATX trong huyết tương được đánh giá bằng cách sử dụng nồng độ của cholin trong huyết tương, mà được giải phóng ra khỏi lysophosphatidylcholin (cơ chất của ATX) bằng hoạt tính lysophospholipaza D của ATX, dưới dạng chỉ số. Một lượng bằng nhau của 2× dung dịch đệm thử nghiệm (Tris-HCl 200mM, pH=9,0, MgCl<sub>2</sub> 10mM, NaCl 1M, Triton X-100 0,1%) được bổ sung vào plasma (12μl) và phản ứng ở 37°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng (10μl) sau khi phản ứng trong 6 giờ và 45μl dung dịch chất phản ứng R1 (Tris-HCl 100mM, pH=8,0, TOOS 0,5mM, peroxidaza 10U/l, Triton X-100 0,01%) được bổ sung và trộn và hệ số hấp thụ ở 550-700nm được đo và sử dụng làm giá trị trước. Để làm chất chuẩn, cholin clorua được sử dụng. Cholin clorua 1mM được pha loãng bằng 2× dung dịch đệm thử nghiệm đến 7 bước theo cách pha loãng liên tiếp 2 lần, dung dịch R1 được xử lý tương tự và hệ số hấp thụ được đo. Hơn nữa, 15μl dung dịch chất phản ứng R2 (Tris-HCl 100mM, pH=8,0, 4-aminoantipyrin 1mM, cholin oxidaza 10U/l, Triton X-100 0,01%) được bổ sung, và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và hệ số hấp thụ ở 550-700nm được đo. Nồng độ cholin mỗi thời điểm phản ứng được tính từ sự chênh lệch giữa hệ số hấp thụ sau khi bổ sung dung dịch R2 và giá trị trước được đo trước khi bổ sung R2 và sử dụng làm giá trị hoạt tính ATX.

#### Công thức tính

hoạt tính ức chế (%) =  $100 \times \{1 - [\text{nồng độ cholin } (\mu\text{M}) \text{ của nhóm sử dụng chất thử nghiệm} / \text{nồng độ cholin } (\mu\text{M}) \text{ của nhóm đối chứng dung môi}]\}$

Các kết quả thu được trong các ví dụ thử nghiệm 1 và 2 được thể hiện trong các bảng sau đây.

Bảng 19

| Ví dụ | Ví dụ thực nghiệm 1<br>IC50 ATX ở người<br>(nM) | Ví dụ thực nghiệm 2                                                                                             |
|-------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                 | Thử nghiệm sử dụng đơn lẻ ở chuột (hoạt tính ức chế (%) 8 giờ sau khi sử dụng qua đường miệng ở nồng độ 1mg/kg) |
| 1-1   | 1                                               | 94                                                                                                              |
| 1-2   | 5                                               | 93                                                                                                              |
| 2     | 9                                               | 72                                                                                                              |
| 3     | 35                                              |                                                                                                                 |
| 4     | 17                                              |                                                                                                                 |
| 5     | 1                                               | 92                                                                                                              |
| 6     | 4                                               | 71                                                                                                              |
| 7-1   | 1                                               |                                                                                                                 |
| 7-2   | 2                                               |                                                                                                                 |
| 8-1   | 2                                               | 92                                                                                                              |
| 8-2   | 20                                              | 47                                                                                                              |
| 9-1   | 2                                               | 94                                                                                                              |
| 9-2   | 3                                               | 94                                                                                                              |
| 10-1  | 1                                               |                                                                                                                 |
| 10-2  | 3                                               |                                                                                                                 |

Bảng 20

|      |      |                      |
|------|------|----------------------|
| 11-1 | 10   |                      |
| 11-2 | 25   |                      |
| 12   | 1    | 76                   |
| 13   | 3    | 71                   |
| 14   | 12   | 92                   |
| 15   | 42   | 75                   |
| 16   | 13   | 89                   |
| 17   | 56   |                      |
| 18-1 | 133  |                      |
| 18-2 | 1042 |                      |
| 19-1 | 1    |                      |
| 19-2 | 31   |                      |
| 19-3 | 5    |                      |
| 19-4 | 49   |                      |
| 20   | 2    |                      |
| 21   | 56   |                      |
| 22-1 | 3    | 83                   |
| 22-2 | 74   | không được thực hiện |
| 23   | 11   | 83                   |
| 24   | 13   |                      |
| 25   | 1    | 91                   |
| 26   | 5    | 82                   |
| 27   | 56   |                      |
| 28   | 4    |                      |
| 29   | 3    | 80                   |
| 30   | 2    |                      |
| 31   | 4    | 90                   |
| 32   | 26   |                      |
| 33   | 57   |                      |
| 34   | 121  |                      |

Bảng 21

|    |     |    |
|----|-----|----|
| 35 | 1   |    |
| 36 | 6   |    |
| 37 | 8   |    |
| 38 | 382 |    |
| 39 | 7   | 84 |
| 40 | 12  |    |
| 41 | 31  |    |
| 42 | 8   |    |
| 43 | 13  |    |
| 44 | 350 |    |
| 45 | 7   | 81 |
| 46 | 2   | 74 |
| 47 | 3   |    |
| 48 | 35  |    |
| 49 | 3   |    |
| 50 | 10  |    |
| 51 | 5   |    |
| 52 | 7   |    |
| 53 | 1   |    |
| 54 | 5   |    |
| 55 | 2   |    |
| 56 | 7   |    |
| 57 | 7   |    |
| 58 | 4   |    |
| 59 | 5   |    |
| 60 | 5   |    |
| 61 | 15  |    |
| 62 | 1   |    |
| 63 | 7   |    |
| 64 | 1   |    |
| 65 | 16  |    |
| 66 | 5   |    |

Bảng 22

|    |     |    |
|----|-----|----|
| 67 | 13  |    |
| 68 | 14  |    |
| 69 | 152 |    |
| 70 | 135 |    |
| 71 | 104 |    |
| 72 | 8   |    |
| 73 | 9   |    |
| 74 | 10  |    |
| 75 | 68  |    |
| 76 | 78  |    |
| 77 | 381 |    |
| 78 | 91  |    |
| 79 | 189 |    |
| 80 | 493 |    |
| 81 | 12  |    |
| 82 | 19  | 89 |
| 83 | 8   | 89 |
| 84 | 21  | 89 |
| 85 | 29  |    |
| 86 | 129 |    |
| 87 | 16  | 95 |
| 88 | 133 |    |
| 89 | 9   |    |
| 90 | 419 |    |
| 91 | 24  |    |
| 92 | 57  | 73 |
| 93 | 39  | 70 |
| 94 | 32  |    |
| 95 | 36  |    |
| 96 | 19  |    |
| 97 | 378 |    |

Bảng 23

|     |     |  |
|-----|-----|--|
| 98  | 120 |  |
| 99  | 50  |  |
| 100 | 204 |  |
| 101 | 113 |  |

## Ví dụ thực nghiệm 3

Xem xét tác động của chất ức chế ATX trên mô hình xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin ở chuột nhắt

Hiệu quả của chất ức chế ATX (ví dụ 5, sau đây được dùng để chỉ ví dụ 5 trong



phân hình vẽ) trên mô hình xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin (BLM) được đánh giá bằng cách sử dụng, làm chỉ số, sự biến đổi của dấu ấn chỉ số xơ hóa trong huyết tương hoặc BALF, hoặc các gen liên quan đến chứng xơ hóa ở phổi. Kết quả là, chất ức chế ATX ức chế SP-D trong huyết tương (Fig.1) và, đối với các gen ở phổi, thể hiện tác dụng ức chế biểu hiện trên *Colla1* (Fig.2), *CTGF* (Fig.3), *IL-6* (Fig.4). Nó cũng ức chế hoàn toàn hoạt tính ATX trong huyết tương (Fig.5), và cũng thể hiện tác dụng ức chế lên sự sản sinh LPA (C18:2) trong BALF (Fig.6).

Tạo mô hình xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin

Chuột nhất 8 tuần tuổi được phân nhóm theo thành phần nhóm được thể hiện trong bảng 24 bằng cách sử dụng phương pháp mô phỏng sao cho trọng lượng cơ thể sẽ trở nên đồng nhất trước ngày sử dụng bleomycin (SOP/STA/RA-0003). Chuột nhất được gây mê bằng isofluran, dung dịch bleomycin 0,5mg/l được sử dụng trong khí quản ở nồng độ 50µl/con để tạo ra mô hình xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin (1,25U/kg). Ở nhóm nước muối, nước muối sinh lý được sử dụng thay cho bleomycin. Chất ức chế ATX (ví dụ 5) được sử dụng qua đường miệng hai lần mỗi ngày từ ngày sử dụng bleomycin. Ngoài ra, trọng lượng cơ thể được đo một lần mỗi ngày từ ngày phân nhóm.

Bảng 24

| Thành phần nhóm của mô hình xơ hóa phổi gây ra bởi bleomycin |        |                                                      |                  |    |
|--------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------|------------------|----|
| Nhóm số                                                      | BLM    | Chất thử nghiệm                                      | Thời gian (ngày) | n  |
| 1                                                            | không  | Chất dẫn                                             | 14               | 10 |
| 2                                                            | 1,25 U | Chất dẫn                                             | 14               | 10 |
| 3                                                            | 1,25 U | Chất ức chế ATX (ví dụ 5), 30mg/kg, hai lần một ngày | 14               | 10 |

Phương pháp điều chế chất ức chế ATX

1 đương lượng của hỗn hợp của dung dịch NaOH 1N và CMC 0,5% (tổng 100µl) liên quan tới chất ức chế ATX (ví dụ 5) được bổ sung, hạt 10 ziricon oxit ( $\phi=3\text{mm}$ ) được bổ sung, và chúng được nghiền thành bột bằng cách sử dụng máy nghiền trộn MM400 (tần số 28,01/phút, thời gian nghiền thành bột 10 phút). CMC 0,5% được bổ sung đến 30mg/l để tạo ra huyền phù và huyền phù này được siêu âm trong 10 phút. Thể tích liều lượng sử dụng là 10ml/kg và lượng liều lượng sử dụng là 30mg/kg. Việc sử dụng được thực hiện hai lần mỗi ngày và việc sử dụng ban đầu được thực hiện 30 phút trước khi sử dụng BLM.

## Chất phản ứng

Bleomycin hydrochlorua dùng cho tiêm truyền (BLM, tên sản phẩm: Bleo (5mg/ống), nhà sản xuất: Nippon Kayaku Co., Ltd., số lô sản xuất: 250590, phương pháp điều chế: BLM được hòa tan trong nước muối sinh lý đến nồng độ 1mg/l và sau đó được pha loãng bằng nước muối sinh lý để điều chế dung dịch 0,5mg/l, và sử dụng trong phế quản ở mức 50µl/con

Nước muối sinh lý Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., điều kiện bảo quản: bảo quản ở nhiệt độ trong phòng). Kít xét nghiệm collagen tan/không tan Sircol (Biocolor, S1111).

Kít chuột/chuột nhắt SP-D “YAMASA” EIA (YAMASA CORPORATION, 80072).

## Động vật thử nghiệm

Loài động vật: chuột nhắt C57BL/6J cái, công ty cung cấp: CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., số lượng động vật được sử dụng: 10 con mỗi nhóm (tuổi khi đến: 7 tuần tuổi).

## Môi trường nuôi

Nhiệt độ được thiết lập (khoảng được phép): 23°C (20 - 26°C), độ ẩm được thiết lập (khoảng được phép): 55% (30 đến 70%), sự tương phản được thiết lập: 12 giờ chiếu sáng (ánh sáng: 7:00 sáng- 7:00 tối), nước, thức ăn: ăn uống tự do.

## Lấy mẫu và đo mỗi chỉ số

Vào ngày 14 từ khi sử dụng bleomycin, huyết tương, BALF và mô phổi được thu hồi. BALF được thu lại và nồng độ của LPA (18:2) trong BALF (Fig.6) được đo. Sau đó, máu được thu hồi từ tĩnh mạch chủ bụng, toàn bộ máu được chống đông bằng cách sử dụng heparin và ly tâm để thu hồi huyết tương. Sau đó, hoạt tính ATX (Fig.5) và SP-D (Fig.1) trong huyết tương được đo. Hơn nữa, ngực được mở ra và toàn bộ mô phổi được thu hồi, và sự biểu hiện gen của mỗi trong số Col1a1 (Fig.2), CTGF (Fig.3) và IL-6 (Fig.4) trong phổi được phân tích. Đối với phép phân tích biểu hiện gen, ARN thông tin được chiết ra khỏi mô phổi bằng cách sử dụng TRIzol, sự phiên mã ngược được thực hiện bằng cách sử dụng bộ kít Life technologies, và kỹ thuật phản ứng chuỗi polymeraza định lượng (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) được thực hiện bằng cách sử dụng đầu dò Taqman.

Đo nồng độ LPA trong BALF

Dung môi hữu cơ và dung dịch LPA (17:0) dưới dạng chất chuẩn nội được bổ sung vào BALF đã thu hồi được (200 $\mu$ l), và hỗn hợp được làm khô đến rắn lại dưới áp suất giảm ở 35°C. Phần bã sau khi làm khô được bổ sung 50 $\mu$ l dung dịch ethanol 50% trong nước, và dung dịch đã được hòa tan lại này được sử dụng làm mẫu phân tích. Mẫu phân tích được tách bằng cột pha đảo và LPA (18:2) được phát hiện bằng hệ QTRAP6500 (ABSciex). Ngoài ra, chuẩn tham chiếu tổng hợp LPA (18:2) được bổ sung vào dung dịch đệm PBS được sử dụng để tái sinh BALF và so sánh với mẫu đường cong phân tích đã trải qua quá trình tiền xử lý tương tự, bằng cách đó nồng độ của LPA (18:2) chứa trong BALF được tính (Fig.6).

Đo hoạt tính ATX trong huyết tương

Bằng cách đo và tính từ huyết tương thu hồi được bằng phương pháp tương tự với ví dụ thực nghiệm 2, thu được giá trị hoạt tính ATX (Fig.5).

Phân tích thống kê

Sự chênh lệch giữa nhóm sử dụng nước nuôi và nhóm sử dụng BLM và sự chênh lệch giữa nhóm sử dụng BLM và nhóm sử dụng hợp chất được phân tích bằng thử nghiệm Student's t trong đó mức có nghĩa là 5% cho cả hai nhóm. Phép phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SAS.

Ví dụ thực nghiệm 4

Nghiên cứu tác dụng của chất ức chế ATX lên áp lực nội nhãn ở khỉ đuôi dài Macaca

Hiệu quả của chất ức chế ATX (ví dụ 5, sau đây được chỉ ra như trong ví dụ 5 trong phần hình vẽ) đối với mô hình áp lực nội nhãn cao gây ra bởi laze ở khỉ đuôi dài Macaca được đánh giá bằng cách sử dụng tác dụng làm giảm áp lực nội nhãn làm chỉ số. Kết quả là, chất ức chế ATX (ví dụ 5) thể hiện tác dụng làm giảm áp lực nội nhãn đáng kể về mặt thống kê trên cả hai đường sử dụng là sử dụng qua đường miệng chỉ riêng được chất thử nghiệm (Fig.7) và sử dụng nhỏ mắt chỉ riêng hợp chất thử nghiệm (Fig.8).

Tạo mô hình áp lực nội nhãn cao gây ra bởi laze ở khỉ đuôi dài Macaca

Chùm laze xanh lá cây ở bước sóng 532nm được chiếu xạ đồng đều đến 360° xung quanh mạng bó dây, là đường bài tiết của thủy dịch, của chỉ riêng mắt trái, bằng cách đó gây ra áp lực nội nhãn cao. Mắt phải được giữ nguyên bình thường. Sau thời gian 7 ngày thích nghi, các động vật được phân nhóm theo thành phần nhóm được thể hiện trong bảng 25. Việc sử dụng được thực hiện trong một thử nghiệm chéo bằng cách sử

dụng các động vật nhiều lần đối với chất ức chế ATX, chất dẫn và chất đối chứng dương như được thể hiện trong bảng 26.

Bảng 25

| Nhóm | Chất thử nghiệm và chất đối chứng       | Đường sử dụng   | Liều lượng   | Số lượng động vật<br>(động vật số)* |
|------|-----------------------------------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|
| 1    | chất dẫn sử dụng qua đường miệng        | qua đường miệng | -            | 10<br>((1) – (10))                  |
| 2    | chất dẫn nhỏ mắt                        | nhỏ mắt         | -            |                                     |
| 3    | Chất ức chế ATX<br>(ví dụ 5)            | qua đường miệng | 100mg/kg     |                                     |
| 4    |                                         | nhỏ mắt         | 0,0135mg/mắt |                                     |
| 5    | dung dịch dùng cho mắt<br>GLANATEC 0,4% | nhỏ mắt         | 0,12mg/mắt   |                                     |

\*: Các động vật được sử dụng lặp đi lặp lại.

chất đối chứng dương: dung dịch dùng cho mắt GLANATEC 0,4%

Bảng 26

| Động vật, số                     |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Lịch sử dụng<br>(ngày sử dụng)   | (1),(2)                                                           | (3),(4)                                                           | (5),(6)                                                           | (7),(8)                                                           | (9),(10)                                                          |
| Sử dụng lần thứ nhất<br>(ngày 0) | chất dẫn sử dụng qua<br>đường miệng<br>sử dụng qua đường<br>miệng | Chất ức chế ATX<br>sử dụng qua đường<br>miệng                     | chất dẫn nhỏ mắt<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                  | Chất ức chế ATX<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                   | Dung dịch dùng cho<br>mắt GLANATEC<br>0,4%                        |
| Sử dụng lần thứ 2<br>(ngày 7)    | Chất ức chế ATX<br>sử dụng qua đường<br>miệng                     | chất dẫn nhỏ mắt<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                  | Chất ức chế ATX<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                   | Dung dịch dùng cho<br>mắt GLANATEC<br>0,4%                        | chất dẫn sử dụng qua<br>đường miệng<br>sử dụng qua đường<br>miệng |
| Sử dụng lần thứ 3<br>(ngày 14)   | chất dẫn nhỏ mắt<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                  | Chất ức chế ATX<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                   | Dung dịch dùng cho<br>mắt GLANATEC<br>0,4%                        | chất dẫn sử dụng qua<br>đường miệng<br>sử dụng qua đường<br>miệng | Chất ức chế ATX<br>sử dụng qua đường<br>miệng                     |
| Sử dụng lần thứ 4<br>(ngày 21)   | Chất ức chế ATX<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                   | Dung dịch dùng cho<br>mắt GLANATEC<br>0,4%                        | chất dẫn sử dụng qua<br>đường miệng<br>sử dụng qua đường<br>miệng | Chất ức chế ATX<br>sử dụng qua đường<br>miệng                     | chất dẫn nhỏ mắt<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                  |
| Sử dụng lần thứ 5<br>(ngày 28)   | Dung dịch dùng cho<br>mắt GLANATEC<br>0,4%                        | chất dẫn sử dụng qua<br>đường miệng<br>sử dụng qua đường<br>miệng | Chất ức chế ATX<br>sử dụng qua đường<br>miệng                     | chất dẫn nhỏ mắt<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                  | Chất ức chế ATX<br>sử dụng bằng cách nhỏ<br>mắt                   |

### Phương pháp điều chế dung dịch chất ức chế ATX sử dụng qua đường miệng

Lượng cần thiết của chất ức chế ATX (ví dụ 5) được cân, chuyển vào cối mã não và nghiền nhẹ. Một vài giọt chất dẫn sử dụng qua đường miệng (CMC-Na 0,5% trọng lượng/thể tích) được bổ sung nhỏ giọt và trộn với chất ức chế ATX (ví dụ 5). Việc bổ sung nhỏ giọt chất dẫn sử dụng qua đường miệng vào hỗn hợp và việc trộn được lặp lại để tạo ra bột nhão. Bột nhão này được chuyển vào cốc thủy tinh chia độ và chất dẫn sử dụng qua đường miệng được bổ sung đến mức 60% lượng điều chế cuối cùng. Chất dẫn (CMC-Na 0,5% trọng lượng/thể tích chứa NaOH 0,5mol/l) được bổ sung kết hợp khuấy trộn bằng máy khuấy (NaOH là 0,75mol so với 1mol trong ví dụ 5). Chất dẫn sử dụng qua đường miệng được bổ sung vào để tăng lượng và độ pH được xác nhận để không vượt quá 11,0 (giá trị đo được: pH=10,55 - 10,88).

### Phương pháp điều chế dung dịch chất ức chế ATX để sử dụng nhỏ mắt

Dung dịch hỗn hợp axit boric/axit phosphoric/axit axetic 0,04mol/l (307ml) được trộn với dung dịch natri hydroxit 0,2mol/l trong nước (193ml) (pH khoảng 8,4), độ pH được điều chỉnh đến 8,5 bằng axit clohydric 1mol/l để điều chế dung dịch đệm Britton-Robinson (pH=8,5). Kolliphor EL 5% được hòa tan trong dung dịch nêu trên và dung dịch tạo ra được sử dụng làm chất dẫn để sử dụng nhỏ mắt (dung dịch kolliphor EL 5% trọng lượng/thể tích (pH=8,5)). 4,5mg chất ức chế ATX (ví dụ 5) được đo trong bình đo 10ml, chất dẫn để sử dụng nhỏ mắt (9,6ml) được bổ sung và hỗn hợp được siêu âm trong 30 phút trong máy rửa siêu âm được đặt đến khoảng 40°C. Sau khi xác nhận việc tạo huyền phù đồng nhất, chất dẫn để sử dụng nhỏ mắt được sử dụng để đổ đầy đến vạch đã được đánh dấu của bình đo, và hỗn hợp được siêu âm trong 40 phút theo cách tương tự như đã mô tả ở trên, và

sự hòa tan hoàn toàn được xác nhận bằng cách quan sát bằng mắt. Khi là huyền phù ở thời điểm này, việc siêu âm được tiếp tục cho đến khi hòa tan hoàn toàn.

Các chất phản ứng

- CMC-Na (Sigma-Aldrich Co. LLC)
- Kolliphor EL (Sigma-Aldrich Co. LLC, C5156)
- Axit boric (Sigma-Aldrich Co. LLC, B6768)
- Axit phosphoric (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 162-20492)
- Axit axetic (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 017-00256)
- Nước dùng cho tiêm truyền (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)
- Dung dịch dùng cho mắt GLANATEC 0,4% (Kowa Company, Ltd.): chất đối

chứng dương

Động vật thử nghiệm

Loài động vật: khỉ đuôi dài Macaca đực

Công ty cung cấp: Shin Nippon Science Co., Ltd.

Số lượng động vật được sử dụng: 10 (7 đến 8 năm tuổi tại thời điểm bắt đầu thích nghi)

Môi trường nhân giống

Nhiệt độ: đo được: 25,4 - 27,5°C, khoảng được phép 23 - 29°C

Độ ẩm: đo được: 47 - 74%, khoảng được phép 30 - 70%

Tần suất thông khí: 15lần/giờ

Chiếu sáng: chiếu sáng nhân tạo trong 12 giờ mỗi ngày (chiếu sáng từ 07:00 đến 19:00)

Thức ăn: thức ăn rắn (Purina Mills LLC, HF Primate J 12G 5K9J) khoảng 108g (khoảng 12g x 9) được cho một lần mỗi ngày, 14:00 đến 16:00, và thức ăn còn lại

được thu hồi lúc 11:00 vào ngày tiếp theo (trước khi sử dụng trong trường hợp của ngày sử dụng).

Nước uống: uống tự do bằng cách sử dụng hệ thống cung cấp nước tự động

Đo áp lực nội nhãn

Động vật được giữ trong điều kiện gây mê và áp lực nội nhãn được đo ba lần bằng cách sử dụng áp kế mắt đội lại (TonoVet Tonometer TV01, Tiolat Oy). Giá trị được chấp nhận là giá trị trung vị của ba phép đo. Việc gây tê bề mặt không được sử dụng xem xét đến sự kích thích giác mạc do việc sử dụng biện pháp gây tê bề mặt thường xuyên.

Thời điểm đo áp lực nội nhãn

Trước khi sử dụng hợp chất, khoảng 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi sử dụng (6 thời điểm vào mỗi ngày sử dụng).

Phân tích thống kê

Về áp lực nội nhãn của mắt trái (mắt có áp lực nội nhãn cao), sai số trung bình và chuẩn của giá trị được chấp nhận, sai số trung bình và chuẩn của tỷ lệ thay đổi từ trước mỗi lần sử dụng, và sai số trung bình và chuẩn của lượng thay đổi từ trước mỗi lần sử dụng được tính ở mỗi thời điểm đo.

Sử dụng nhỏ mắt

1) Để kiểm tra việc có hoặc không của tác dụng ở mỗi thời điểm đối với tác dụng làm giảm áp lực nội nhãn sau khi sử dụng, phép phân tích hiệp phương sai sử dụng cá nhân làm biến số, nhóm sử dụng là yếu tố cố định, và áp lực nội nhãn trước khi sử dụng là hiệp biến được thực hiện ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng, và phép thử so sánh được thực hiện giữa nhóm chất dẫn nhỏ mắt (sử dụng nhỏ mắt), nhóm chất thử nghiệm (sử dụng nhỏ mắt), và nhóm chất đối chứng dương (số bội không được



điều chỉnh).

2) Đối với tỷ lệ thay đổi và lượng thay đổi của áp lực nội nhãn từ trước mỗi lần sử dụng, phép phân tích phương sai bằng cách sử dụng cá nhân làm biến số, và nhóm sử dụng và ngày sử dụng là các yếu tố cố định được thực hiện ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng, và phép thử so sánh được thực hiện trong số nhóm chất dẫn nhỏ mắt (sử dụng nhỏ mắt), nhóm chất thử nghiệm (sử dụng nhỏ mắt) và nhóm chất đối chứng dương.

Sử dụng qua đường miệng

1) Để kiểm tra việc có hoặc không của tác dụng ở mỗi thời điểm lên tác dụng làm giảm áp lực nội nhãn sau khi sử dụng, phép phân tích hiệp phương sai sử dụng cá nhân làm biến số, nhóm sử dụng là yếu tố cố định, và áp lực nội nhãn trước khi sử dụng là hiệp biến được thực hiện ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng, và phép thử so sánh được thực hiện giữa nhóm chất dẫn qua đường miệng (sử dụng qua đường miệng) và nhóm chất thử nghiệm (sử dụng qua đường miệng).

2) Đối với tỷ lệ thay đổi và lượng thay đổi của áp lực nội nhãn từ trước mỗi lần sử dụng, phép phân tích phương sai bằng cách sử dụng cá nhân làm biến số, và nhóm sử dụng và ngày sử dụng là các yếu tố cố định được thực hiện ở mỗi thời điểm sau khi sử dụng, và phép thử so sánh được thực hiện trong số nhóm chất dẫn qua đường miệng (sử dụng qua đường miệng) và nhóm chất thử nghiệm (sử dụng qua đường miệng).

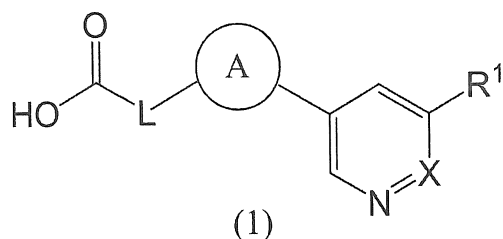
Hệ SAS dùng cho Window, phiên bản 9.3 (SAS Institute Inc.) được sử dụng đối với mỗi thử nghiệm này. Mức có nghĩa của các thử nghiệm là 5% cho cả hai nhóm.

Khả năng áp dụng trong công nghiệp

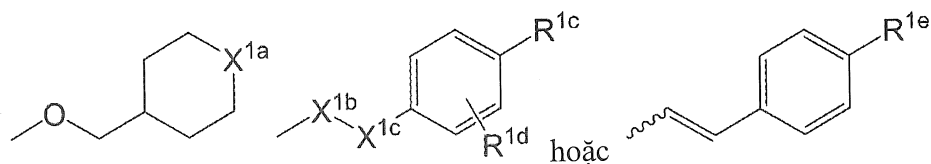
Hợp chất của sáng chế có tác dụng ức chế autotaxin rất tốt, và có thể được sử dụng làm thuốc điều trị dự phòng hoặc trị liệu đối với các bệnh gây ra bởi autotaxin, chẳng hạn, các bệnh khác nhau như bệnh ung thư hoặc u (ví dụ, u melanin ác tính, u não, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào đệm đa dạng, u lympho Hodgkin dương tính EBV, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u phổi, u vú, u buồng trứng, u tụy, u trong biểu mô tuyến tiền liệt, u tuyến tiền liệt, u tuyến giáp, u lympho dạng nang, u gan, caxinom tế bào thận và bệnh tương tự), bệnh xơ hóa (ví dụ, bệnh xơ hóa phổi, bệnh cứng bì, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận đái tháo đường, bệnh vữa xơ động mạch và bệnh tương tự), các bệnh viêm (ví dụ, bệnh hen, COPD, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp biến dạng, NASH, NAFLD, bệnh béo phì liên quan đến bệnh tiểu đường typ II, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, chứng đau bệnh lý thần kinh, chứng ngứa và bệnh tương tự), các bệnh về mắt (ví dụ, chứng tăng nhãn áp và bệnh tương tự), bệnh tiết niệu (ví dụ, chứng phì đại tuyến tiền liệt và bệnh tương tự) và bệnh tương tự.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất axit carboxylic được biểu diễn bởi công thức (1) dưới đây hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của nó:



trong đó,  $R^1$  là



trong đó  $X^{1a}$  là  $-C(R^{1a})_2-$  trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1a}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen hoặc  $-NR^{1b}-$  trong đó  $R^{1b}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,

$X^{1b}$  và  $X^{1c}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là  $-O-$  hoặc  $-CH_2-$  với điều kiện  $X^{1b}$  và  $X^{1c}$  không đồng thời là  $-O-$ ,

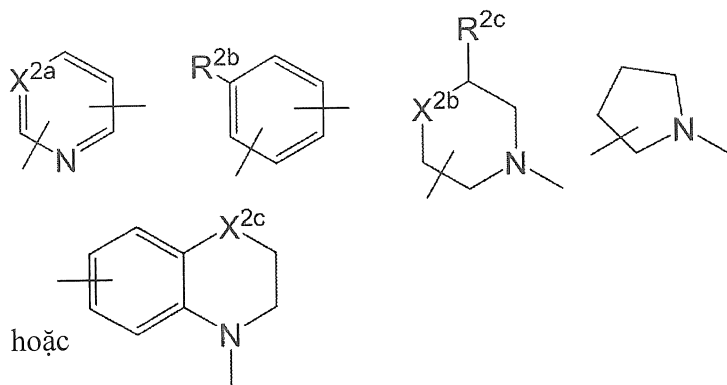
$R^{1c}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio,

$R^{1d}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, và

$R^{1e}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy,

X là  $-N=$  hoặc  $-CH=$ ,

vòng A là:



trong đó  $X^{2a}$  là  $-N=$  hoặc  $-CR^{2a}=$  trong đó  $R^{2a}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

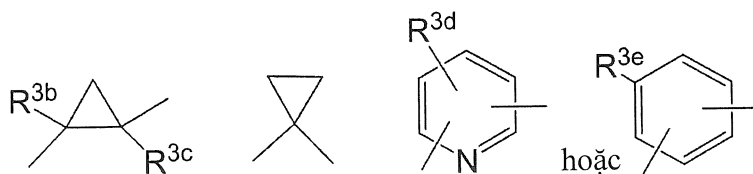
$R^{2b}$  là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,

$R^{2c}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,

$X^{2b}$  là  $-O-$ ,  $-NR^{2d}-$  trong đó  $R^{2d}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $-CHR^{2e}-$  trong đó  $R^{2e}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,

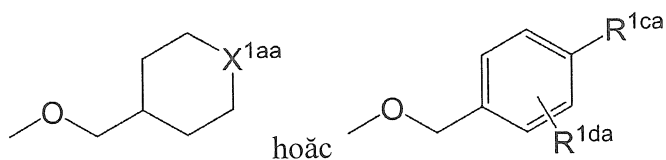
$X^{2c}$  là  $-(CH_2)_n-$  trong đó  $n$  bằng 0 hoặc 1 hoặc  $-O-$ ,

$L$  là  $-(CHR^{3a})_n-$  trong đó  $n$  bằng 0, 1, 2 hoặc 3, nhiều ký hiệu  $R^{3a}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}-$  trong đó  $m$  và  $m'$  là giống hoặc khác nhau và mỗi giá trị bằng 0, 1 hoặc 2,  $C_2$ - $C_3$  alkenylen,



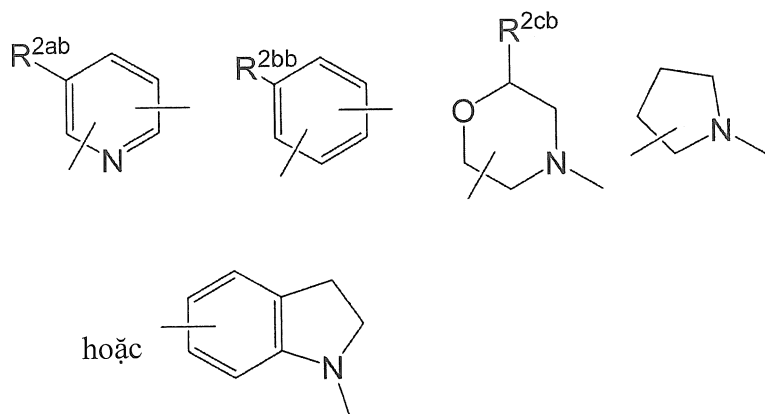
trong đó  $R^{3b}$  và  $R^{3c}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $R^{3d}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $R^{3e}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $C_1$ - $C_6$  alkyl hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl.

2. Hợp chất axit carboxylic theo điểm 1, trong đó  $R^1$  là:



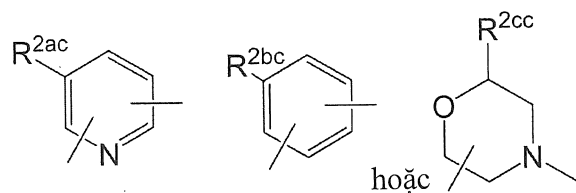
trong đó  $X^{1aa}$  là  $-C(R^{1aa})_2-$  trong đó nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc nhiều ký hiệu  $R^{1aa}$  được liên kết để tạo ra 1,1- $C_3$ - $C_6$  xycloalkylen, hoặc  $-NR^{1ba}-$  trong đó  $R^{1ba}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $R^{1ca}$  là  $C_1$ - $C_2$  perfloalkyl,  $C_1$ - $C_2$  perfloalkoxy hoặc  $C_1$ - $C_2$  perfloalkylthio, và  $R^{1da}$  là nguyên tử halogen hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

3. Hợp chất axit carboxylic theo điểm 1 hoặc 2, trong đó vòng A là:



trong đó  $R^{2ab}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $R^{2bb}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, và  $R^{2cb}$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

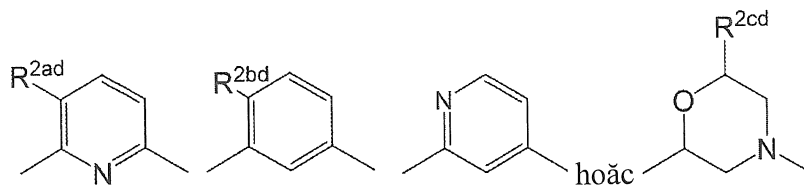
4. Hợp chất axit carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là:



trong đó  $R^{2ac}$  là nguyên tử hydro,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy hoặc  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $R^{2bc}$  là nguyên tử

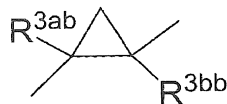
hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và R<sup>2cc</sup> là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

5. Hợp chất axit carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó vòng A là:



trong đó R<sup>2ad</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, R<sup>2bd</sup> là nguyên tử hydro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, và R<sup>2cd</sup> là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

6. Hợp chất axit carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó L là -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- trong đó n bằng 1 hoặc 2 hoặc



trong đó R<sup>3ab</sup> và R<sup>3bb</sup> là giống hoặc khác nhau và mỗi ký hiệu là nguyên tử hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

7. Hợp chất axit carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó X là -N=, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng.

8. Hợp chất axit carboxylic theo điểm 1, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng:

axit trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-

yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-

yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[2-methoxy-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-

pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[2-methoxy-5-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-

pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-methoxy-5'-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-2,3'-bipyridin-6-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-methoxy-6-(6-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridazin-4-

yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-methoxy-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-

pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}-3,4'-bipyridin-2'-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-3,4'-bipyridin-2'-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-3,4'-bipyridin-2'-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}pyridazin-4-

yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[4-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}pyridazin-4-

yl)pyridin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]methoxy}-2,3'-bipyridin-6-

yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-(5'-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-2,3'-bipyridin-6-yl)xyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[3-metox-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[3-metox-6-(6-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}-pyridazin-4-yl)pyridin-2-yl]-1-methylxyclopropanecarboxylic,

axit (1S,2S)-2-[2-etoxy-5-(6-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyridazin-4-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-flo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S)-4-(5-{[3-clo-4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit 3-[(2S,6R)-6-metyl-4-(5-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}pyridin-3-yl)morpholin-2-yl]propanoic,

axit (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-



yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-

yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic,

axit (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-

yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic, hoặc

axit (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-{[trans-4-(triflometyl)xyclohexyl]metoxy}pyridin-3-

yl)morpholin-2-yl]xyclopropanecarboxylic.

9. Dược phẩm bao gồm hợp chất axit carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý của chúng, và chất mang được dụng.

Fig. 1

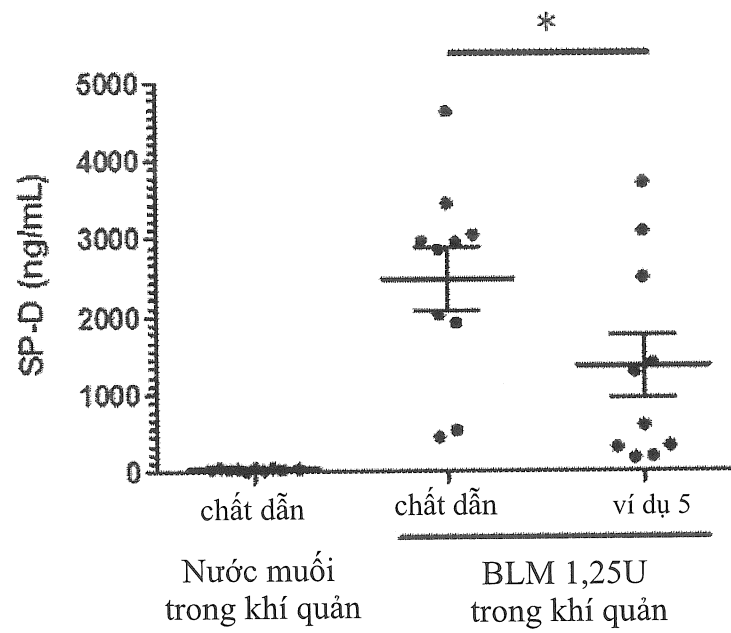


Fig. 2

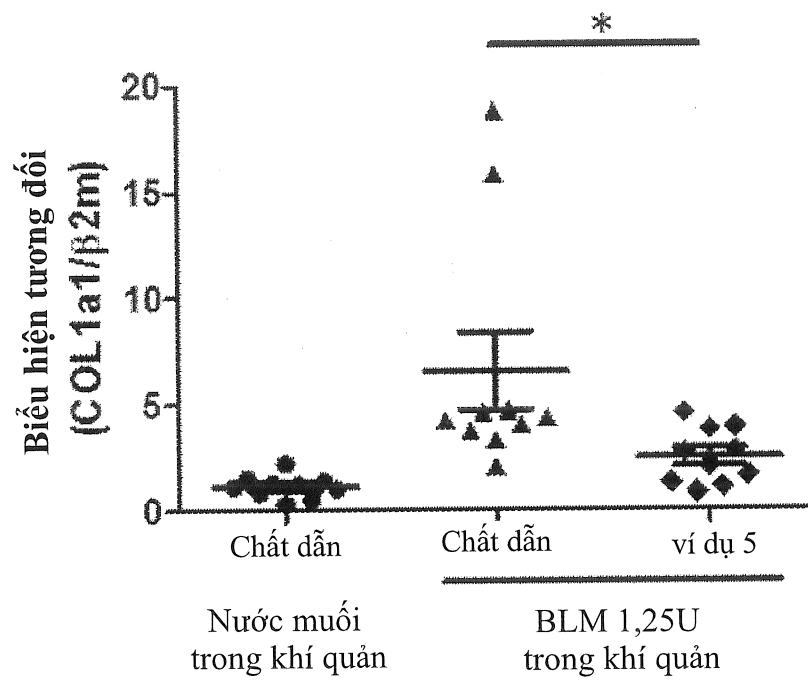


Fig. 3

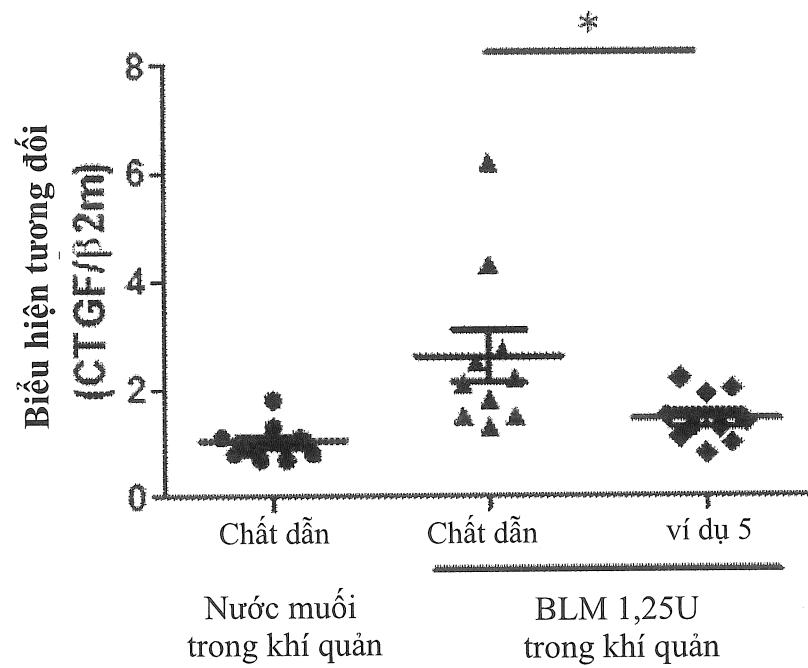


Fig. 4

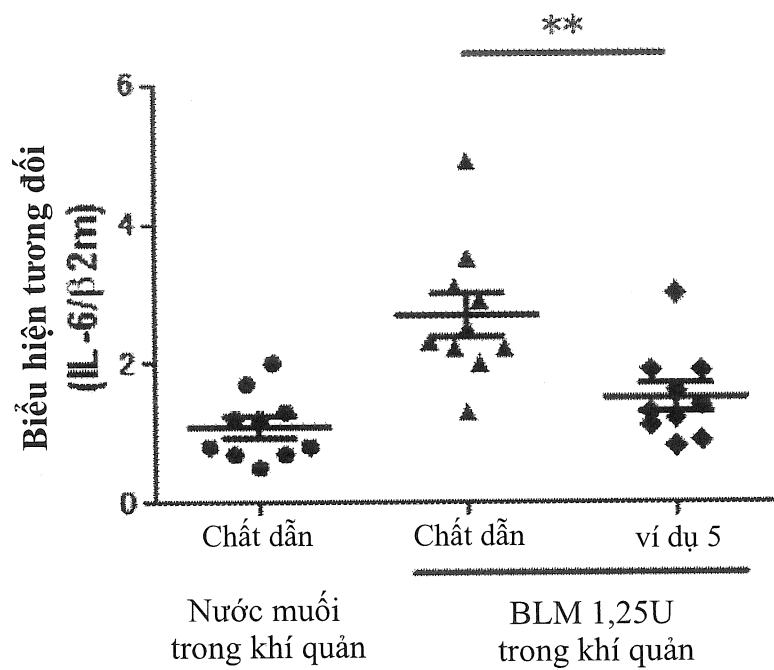


Fig. 5

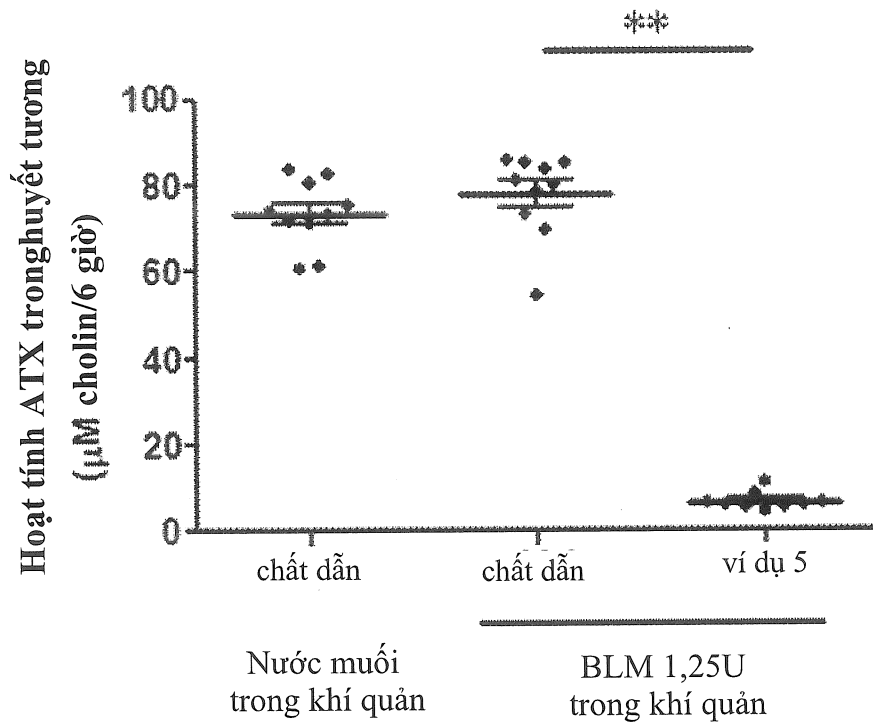


Fig. 6

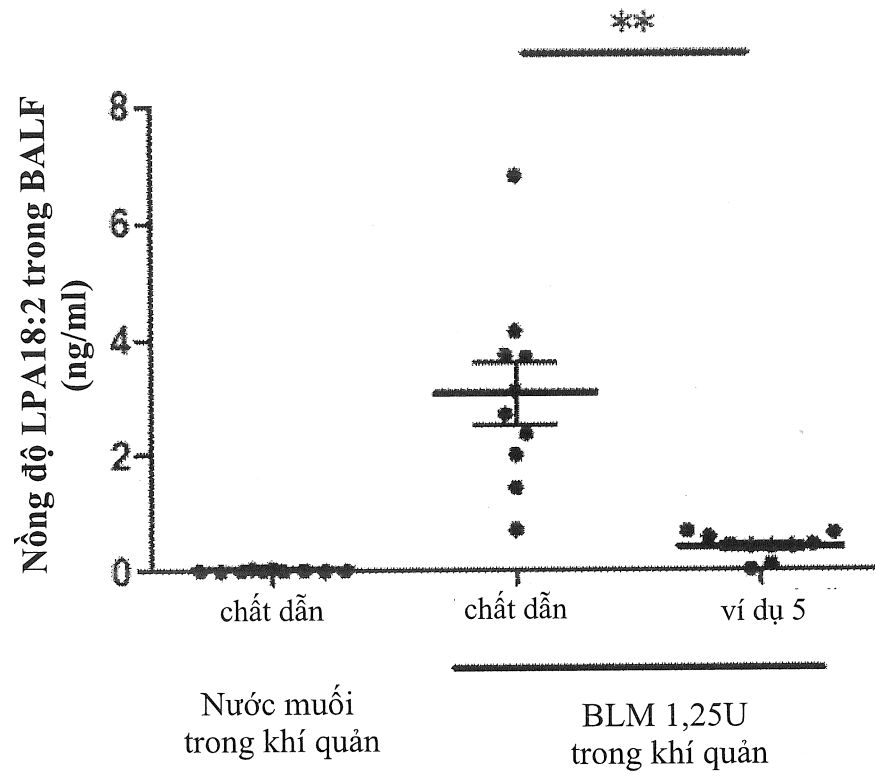


Fig. 7

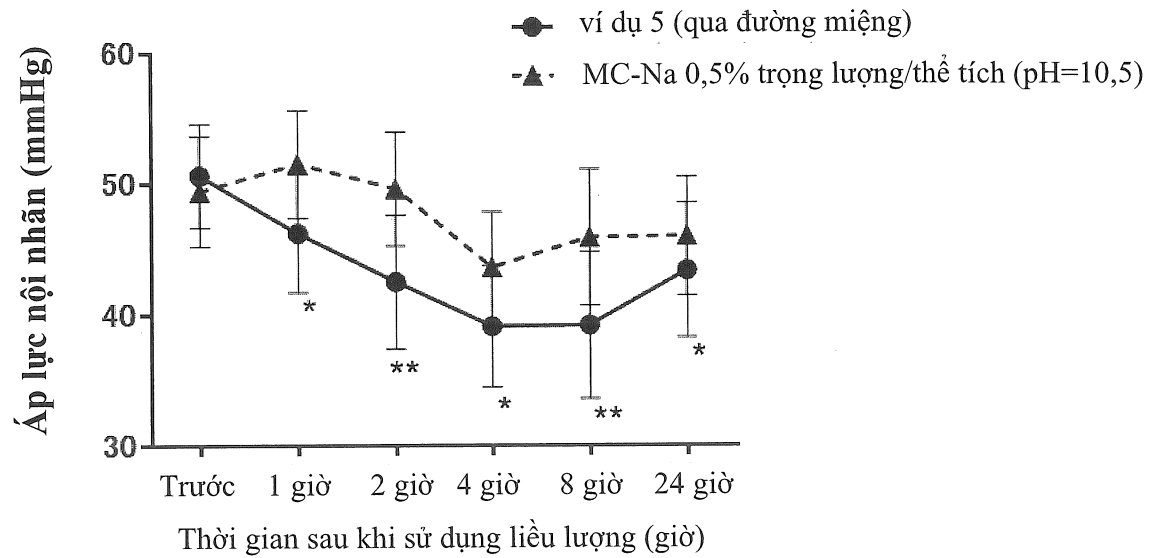


Fig. 8

