



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042555
(51)^{2020.01} C07C 237/20; A61K 31/165; A61P (13) B
31/10

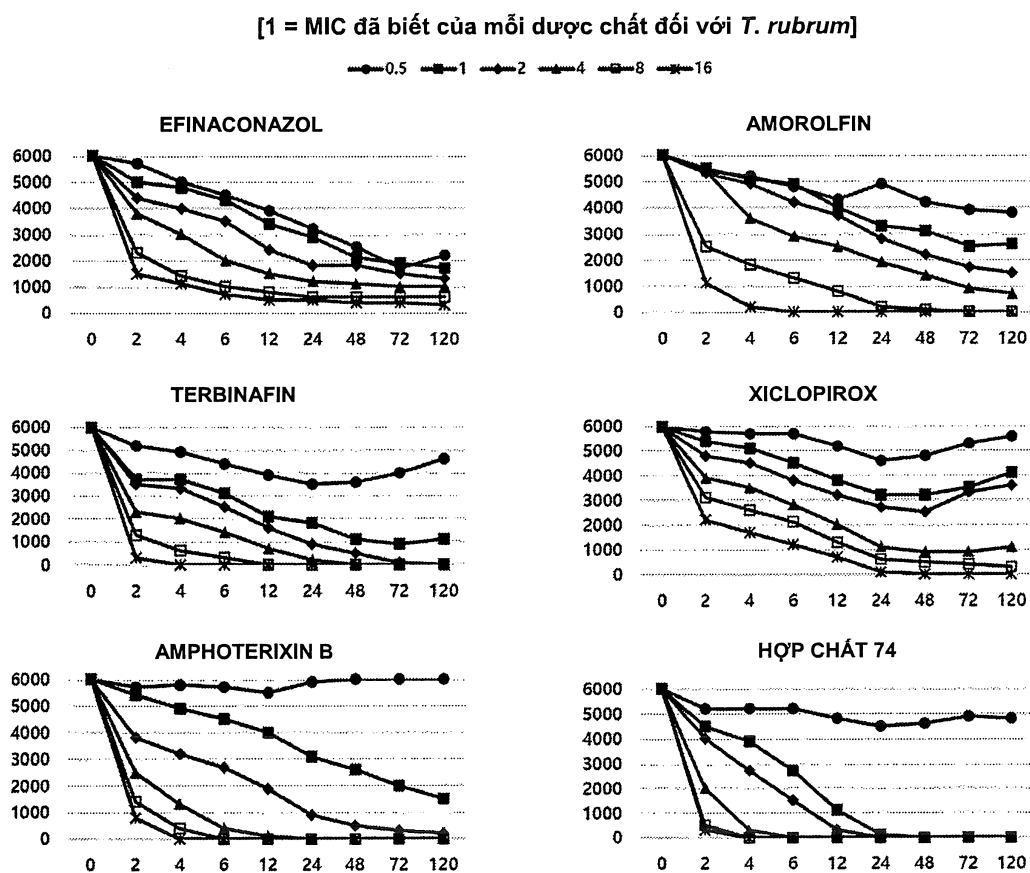
(21) 1-2021-08340 (22) 25/06/2020
(86) PCT/KR2020/008306 25/06/2020 (87) WO2020/262996 30/12/2020
(30) 10-2019-0075893 25/06/2019 KR
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/04/2022 409
(73) AMTIXBIO CO., LTD. (KR)
A-513, 11, Beobwon-ro 11-gil, Songpa-gu, Seoul 05836, Republic of Korea
(72) PARK, Ki Duk (KR); PARK, Jong Hyun (KR); KIM, Hyeon Ji (KR); LEE, Ye Rim
(KR); KIM, Siwon (KR); CHOI, Ji Won (KR); YEON, Seul Ki (KR); LEE, Jong-
Seung (KR); BAHN, Yong-Sun (KR); CHEONG, Eunji (KR); LEE, Kyung-Tae
(KR); HONG, Joohyeon (KR).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) DẪN XUẤT AXIT AMINOALKANOIC CHỨA NHÓM BIPHENYL VÀ DƯỢC
PHẨM CHỐNG NẤM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-08340

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống nấm và diệt nấm rất tốt. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có hiệu quả hiệp đồng khi được sử dụng kết hợp với chất chống nấm thông thường. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế tạo ra hoạt tính chống nấm phổ rộng đối với nhiều tác nhân gây bệnh là nấm. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực cần điều trị bằng chất chống nấm hoặc chất diệt nấm đối với nấm gây bệnh ở người và nấm gây bệnh ở động vật, và nấm gây bệnh ở thực vật.

Fig.2



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó, và được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm nấm chứa hợp chất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tuổi thọ của con người hiện nay càng cao, các bệnh nhiễm nấm cơ hội ngày càng gia tăng, đặc biệt là ở những người cao tuổi do sự suy giảm các chức năng miễn dịch. Ngoài ra, sự nhiễm khuẩn do nấm gây nhiễm khuẩn cơ hội đang gia tăng trên toàn thế giới, cụ thể là trong số các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch được điều trị bằng các chất ức chế miễn dịch để làm giảm mức độ đáp ứng với tình trạng thải bỏ mô ghép, hoặc các bệnh nhân được ghép cơ quan có chức năng miễn dịch bị suy giảm, hoặc các bệnh nhân có tính miễn dịch bị suy yếu do liệu pháp hóa trị hoặc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS). Đối với các bệnh nhiễm nấm trước đây, thường xuất hiện các bệnh nhiễm nấm khu trú như bệnh nấm da chân, bệnh nấm da đùi và bệnh tưa miệng, nhưng gần đây, các bệnh nhiễm nấm toàn thân có xu hướng xuất hiện quá thường xuyên đến mức chúng là bệnh phổ biến thứ tư trong số tất cả các loại bệnh nhiễm khuẩn ở bệnh viện. Các nấm gây bệnh cơ hội làm đại diện đã được thông báo là *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, và loài tương tự. *Cryptococcus neoformans*, là nấm gây bệnh gây ra các bệnh nhiễm khuẩn toàn thân, thường được tìm thấy trong đất trên toàn thế giới, và có thể hít phải bào tử đảm của nó từ môi trường xung quanh vào phổi thông qua các cơ quan hô hấp của người. Trong trường hợp bệnh nhân có tính miễn dịch bị suy yếu, như các bệnh nhân được ghép cơ quan hoặc bệnh nhân mắc bệnh AIDS, nấm ẩn náu trong phổi có thể gây ra bệnh nhiễm khuẩn ở phổi và

thâm nhiễm vào hệ thần kinh trung ương thông qua hàng rào máu não (blood-brain barrier: BBB) gây bệnh viêm não-màng não đe dọa sự sống. Cụ thể, bệnh viêm não-màng não do nấm *Cryptococcus* gây ra dẫn đến tỷ lệ tử vong cao nhất trong số các bệnh viêm não-màng não, với hơn 600.000 ca tử vong trên toàn thế giới mỗi năm. Tuy nhiên, do nấm gồm các tế bào có nhân điển hình giống như tế bào của động vật, các con đường chuyển hóa sinh hóa của nấm và các động vật có vú là rất giống nhau đến mức khó phát hiện được đích được chất đặc hiệu nấm. Do đó, các chất chống nấm thông thường để điều trị bệnh nhiễm nấm *Cryptococcus* có nhiều hạn chế trong việc sử dụng chúng trong lâm sàng. Cho đến nay, chất chống nấm được phát triển để ngăn chặn nấm *Cryptococcus* bao gồm nhóm polyen gồm amphotericin B; nhóm azol gồm ketoconazol, fluconazol, itraconazol, và voriconazol và nhóm không phải azol như terbinafin và fluxytosin; nhóm echinocandin như caspofungin. Amphotericin B, một trong số các chất chống nấm nhóm polyen, gắn kết với ergosterol trong màng tế bào của nấm *Cryptococcus* để cảm ứng sự tổn thương do oxy hóa và gây ra sự chết của tế bào nấm. Tuy nhiên, amphotericin B gây ra các tác dụng phụ do độc tính nghiêm trọng của nó với cơ thể người. Các chất chống nấm nhóm azol đã được biết là có tác dụng ức chế sự sinh tổng hợp ergosterol, một trong số các thành phần thiết yếu của màng tế bào nấm, bằng cách ức chế 14- α -demethylaza liên quan đến sự chuyển hóa lanosterol thành ergosterol, nhờ đó làm yếu màng tế bào và gây ra sự chết của tế bào nấm. Tuy nhiên, đã có thông báo rằng sự xuất hiện tính kháng azol trong các loài nấm ngày càng gia tăng. Terbinafin ngăn chặn sự tổng hợp ergosterol bằng cách ức chế sự chuyển hóa squalen thành squalen epoxy. Fluxytosin, là chất đối kháng chuyển hóa ức chế sự tổng hợp axit nucleic, có hiệu quả chống nấm bằng cách gây ra sự mã hóa sai ARN của nấm và sự đối kháng quá trình tổng hợp ADN của nấm. Các chất chống nấm nhóm có hiệu quả chống nấm bằng cách ức chế sự tổng hợp của thành tế bào nấm trong khi các chất chống nấm khác nêu trên có tác dụng trên màng tế bào của nấm. Như đã bộc lộ trên đây, các chất hoặc được chất chống nấm thông thường có nhiều vấn đề về tác dụng phụ như độc tính mức độ nặng và sự phát triển tính kháng thuốc, v.v.. Do đó, rất cần phát triển chất chống nấm nhóm mới có khả năng làm

gia tăng hiệu quả chống nấm trong khi làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dẫn xuất axit aminoalkanoic mới chứa nhóm biphenyl group, muối và/hoặc solvat của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm chống nấm chứa dẫn xuất axit aminoalkanoic nêu trên, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chất chống nấm dùng trong nông nghiệp chứa dẫn xuất axit aminoalkanoic nêu trên, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chất chống nấm dùng cho động vật chứa dẫn xuất axit aminoalkanoic nêu trên, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm chống nấm chứa dẫn xuất axit aminoalkanoic nêu trên, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm để làm sạch cơ thể, chế phẩm mỹ phẩm, hoặc chế phẩm dầu gội dầu chứa dẫn xuất axit aminoalkanoic nêu trên, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, mục đích của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dẫn xuất axit amin benzyloxybenzylaminyl của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả so sánh hoạt tính chống nấm của hợp chất 74 theo sáng chế với hoạt tính này của các dược chất so sánh có bán trên thị trường.

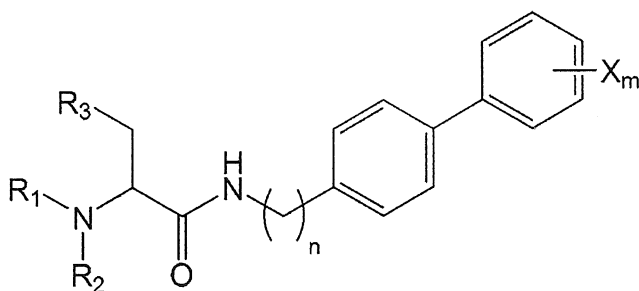
Fig.2 thể hiện kết quả so sánh hoạt tính diệt nấm của hợp chất 74 theo sáng chế với hoạt tính này của các dược chất so sánh có bán trên thị trường.

Fig.3 thể hiện kết quả so sánh hiệu quả loại bỏ màng sinh học của hợp chất 74 theo sáng chế với hiệu quả này của các dược chất so sánh có bán trên thị trường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, để đạt được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 sau đây, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong công thức 1 nêu trên,

n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

mỗi nhóm R_1 , R_2 , và R_3 độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxyl, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C_{1-7} alkyl được halogen hóa và nhóm C_{1-7} alkoxy được halogen hóa.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 là hợp chất không có giới hạn về cấu trúc sắp xếp 3D của nhóm thế được gắn với nguyên tử cacbon không đối xứng, và có thể bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh khả dụng về cấu trúc hoặc chất đồng phân dị cấu quang học. Cụ thể, hợp chất có công thức 1 có thể được tạo ra ở dạng chất đồng phân (R) hoặc (S) của nó, một mình hoặc hỗn hợp của nó, ví dụ, hỗn hợp raxemic hoặc raxemat của nó, nhưng không chỉ giới hạn ở dạng này.

Theo sáng chế, halogen có thể được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, bromo và iodo, và

Nhóm C_{1-7} alkyl có thể là alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, và có thể được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, butyl, isobutyl,

sec-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl và octyl.

Nhóm C_{1-7} alkyloxy có thể được chọn từ nhóm bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexyloxy, heptyloxy và octyloxy.

Nhóm C_{1-7} alkyl được halogen hóa có thể được chọn từ nhóm bao gồm diflometyl, triflometyl, difloetyl, trifloetyl, triflopropyl, triflopentyl, triflohexyl và trifloheptyl, và

Nhóm C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa có thể được chọn từ nhóm bao gồm diflometyloxy, triflometyloxy, difloetyloxy, trifloetyloxy, triflopropyloxy, triflopentyloxy, triflohexyloxy và trifloheptyloxy.

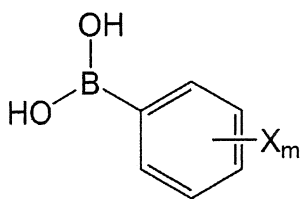
Sáng chế có thể bao gồm không chỉ hợp chất có công thức 1 nêu trên hoặc muối được dụng của nó, mà còn bao gồm solvat hoặc hydrat có cùng hiệu quả, có thể được điều chế từ hợp chất này vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế dựa trên axit aminoalkanoic và có thể là dẫn xuất trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic.

Ví dụ, axit aminoalkanoic có thể là dẫn xuất axit α -amino chứa chuỗi C_{2-4} hydrocacbon mạch thẳng trong mạch bên, ví dụ, axit α -aminobutyric, norvalin hoặc norleuxin.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "axit α -aminobutyric (AABA)" để chỉ hợp chất có công thức 6 sau đây, hợp chất này có tên gọi theo IUPAC là axit 2-aminobutyric, và là axit α -amino không tạo ra protein có công thức công thức $C_4H_9NO_2$, cũng đã được biết là homoalanin trong lĩnh vực hóa sinh. Axit α -aminobutyric bao gồm chuỗi C_2 hydrocacbon mạch thẳng trong mạch bên, chứa 1 nguyên tử cacbon bổ sung so với alanin.

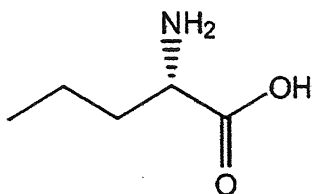
Công thức 6



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "norvalin (Nva)" để chỉ hợp chất có

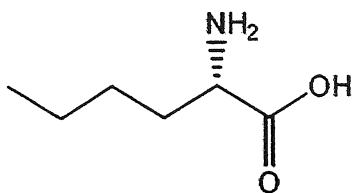
công thức 7 sau đây, hợp chất này có tên gọi theo IUPAC là axit 2-aminopentanoic, và là axit amin tan trong nước, hợp chất này là chất đồng phân của valin, axit amin mạch nhánh (BCAA) có công thức $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$.

Công thức 7



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "norleuxin (Nle)" để chỉ hợp chất có công thức 8 sau đây, hợp chất này có tên gọi theo IUPAC là axit 2-aminohexanoic, và là axit amin có công thức $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$.

Công thức 8



Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất trong đó mỗi nhóm R_1 và R_2 độc lập là H hoặc metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, xyclobutyl, n-pentyl, xyclopentyl, n-hexyl hoặc xyclohexyl, và R_3 là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl hoặc tert-butyl.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất trong đó mỗi nhóm R_1 và R_2 độc lập là H hoặc metyl, và R_3 là metyl, etyl, hoặc n-propyl, nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất này.

Ví dụ, nhóm X trong hợp chất theo sáng chế có thể là một hoặc hai nhóm thế bất kỳ giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl và triflometoxy. Ví dụ, nhóm thế này có thể là một hoặc hai hoặc nhiều nhóm được chọn giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ, nhóm X trong hợp chất theo sáng chế có thể flo, clo, triflometyl hoặc triflometoxy, và cụ thể, nhóm X có thể là p-flo, m-flo, p,m-diflo, p-clo, m-clo, p,m-diclo, p-triflometyl hoặc p-triflometoxy, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể là

- 1) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanamit;
- 2) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit;
- 3) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)hexanamit;
- 4) 2-amino-N-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit;
- 5) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylamino)butanamit;
- 6) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylamino)pentanamit;
- 7) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylamino)hexanamit;
- 8) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(dimetylamino)pentanamit;

- 9) 2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 10) 2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 11) 2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 12) 2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 13) 2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 14) 2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 15) N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(metylamino)pentanamit;
- 16) 2-(metylamino)-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 17) N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(dimetylamino)pentanamit;
- 18) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 19) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 20) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 21) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 22) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 23) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 24) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 25) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 26) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 27) 2-amino-N-(2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 28) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)butanamit;
- 29) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)pentanamit;
- 30) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)hexanamit;
- 31) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 32) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 33) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 34) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 35) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;

36) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;

hoặc

37) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(dimetylamino)pentanamit;

nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối được dụng. Để làm muối, muối cộng axit được tạo ra bằng axit tự do được dụng có thể được sử dụng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối được dụng" để chỉ muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ của hợp chất có công thức 1 được dung nạp và không có đủ độc tính được sử dụng cho bệnh nhân ở nồng độ bất kỳ có hiệu quả được lý của hợp chất này.

Muối cộng axit được điều chế bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, hòa tan hợp chất trong dung dịch axit trong nước dư, và làm kết tủa muối tạo thành bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ trộn lẫn được với nước, ví dụ, metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Lượng mol giống nhau của hợp chất và axit hoặc rượu (ví dụ, glycol monometyl ete) trong nước được gia nhiệt, và sau đó hỗn hợp tạo thành có thể được làm bay hơi và làm khô, hoặc muối đã kết tủa có thể được lọc hút.

Trong trường hợp này, để làm axit tự do, các axit hữu cơ và axit vô cơ có thể được sử dụng. Ngoài ra, để làm axit vô cơ, axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric, và axit tương tự có thể được sử dụng, và để làm axit hữu cơ, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic, và axit tương tự có thể được sử dụng, nhưng axit tự do không chỉ giới hạn ở các axit này.

Ngoài ra, muối kim loại được dụng có thể được điều chế bằng cách sử dụng bazơ. Muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ thu được, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong lượng dư của dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, lọc hợp chất muối không được hòa tan, và sau đó làm bay hơi và làm khô phần nước lọc.

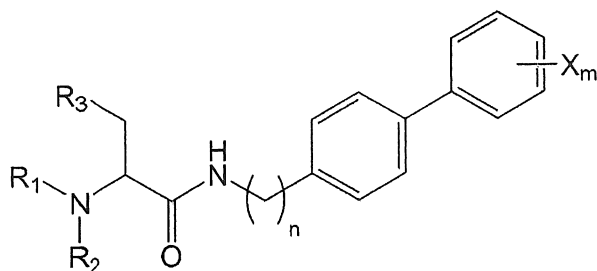
Trong trường hợp này, để làm muối kim loại, muối được ưu tiên về mặt được phẩm để điều chế, cụ thể là các muối natri, kali, hoặc canxi, nhưng muối kim loại không chỉ giới hạn ở các muối này. Ngoài ra, có thể thu được muối bạc tương ứng với các muối này bằng cách cho muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ phản ứng với muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Muối được dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối của nhóm axit hoặc bazơ có thể có mặt trong hợp chất có công thức 1, nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Ví dụ, muối được dụng có thể bao gồm các muối natri, canxi, kali và muối tương tự của nhóm hydroxyl. Ví dụ về các muối được dụng khác của nhóm amino bao gồm các muối hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, axetat, succinat, xitrat, tartrat, lactat, mandelat, metansulfonat (mesylat), p-toluensulfonat (tosylat), và muối tương tự, và có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế muối đã biết trong lĩnh vực này.

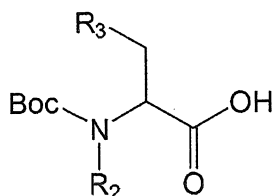
Muối của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế là muối được dụng, và muối bất kỳ có thể được sử dụng mà không có giới hạn, miễn là muối này có hoạt tính dược lý tương đương với muối của hợp chất có công thức 1. Ví dụ, muối của hợp chất có công thức 1 có hoạt tính chống nấm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất dẫn xuất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic, phương pháp này bao gồm bước thứ nhất là tạo ra liên kết peptit bằng cách cho hợp chất dẫn xuất axit aminoalkanoic được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ butoxycarbonyl (Boc), có công thức 2 sau đây, phản ứng với hợp chất dẫn xuất biphenyl chứa nhóm amin bậc một, có công thức 3 sau đây; và bước thứ hai là loại bỏ nhóm bảo vệ Boc bằng cách cho hợp chất thu được từ bước thứ nhất phản ứng với axit:

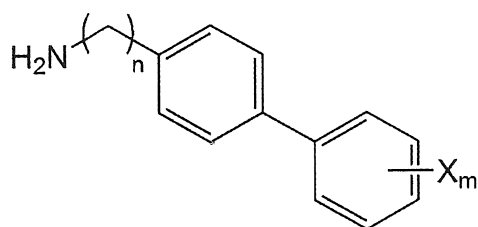
Công thức 1



Công thức 2



Công thức 3



trong công thức 1,

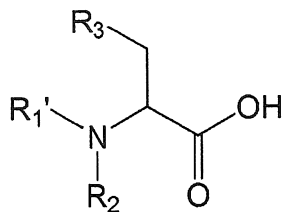
n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

mỗi nhóm R_1 , R_2 , và R_3 độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxyl, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C_{1-7} alkyl được halogen hóa và nhóm C_{1-7} alkoxy được halogen hóa.

Trong phương pháp điều chế của sáng chế, hợp chất dẫn xuất axit aminoalkanoic được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ Boc, có công thức 2 có thể được điều chế bằng cách cho dẫn xuất axit amin có công thức 4 sau đây phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat (còn được gọi là Boc anhydrit):

Công thức 4



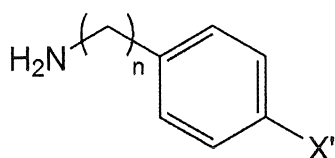
trong công thức 4 nêu trên,

mỗi nhóm R_1' , R_2 , và R_3 độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxyl, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa.

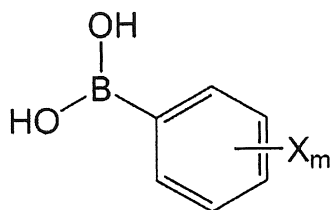
Trong trường hợp này, khi nhóm R_2 của hợp chất được điều chế cuối là alkyl, bước alkyl hóa hợp chất này bằng cách cho hợp chất này phản ứng với haloalkan với sự có mặt của bazơ sau phản ứng trên đây có thể được thực hiện thêm. Ví dụ, sự alkyl hóa có thể được tiến hành bằng cách hòa tan hợp chất có công thức 4 và hợp chất haloalkan tương ứng với từ 5 đến 20 đương lượng của hợp chất này, ví dụ, alkan iodua trong dung môi hữu cơ, ví dụ, tetrahydrofuran, cho thêm natri hydrua làm bazơ ở nhiệt độ thấp, ví dụ, 0°C và sau đó cho các chất phản ứng phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 30°C trong thời gian từ 12 đến 48 giờ, nhưng không chỉ giới hạn ở phương pháp này. Phản ứng alkyl hóa của các amin đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng mà không bị giới hạn hoặc được thực hiện bằng cách được cải biến.

Trong khi đó, trong phương pháp điều chế của sáng chế, hợp chất dẫn xuất biphenyl chứa nhóm amin bậc một, có công thức 3 có thể được điều chế bằng cách cho dẫn xuất C_{0-2} alkylamin trong đó nhóm halophenyl ở một đầu được thế, có công thức 5 sau đây phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat để đưa nhóm bảo vệ Boc vào nhóm amin, cho dẫn xuất alkylamin tạo thành phản ứng với dẫn xuất axit phenylboronic có công thức 6 sau đây, và sau đó cho các chất phản ứng phản ứng với axit để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc:

Công thức 5



Công thức 6



trong các công thức trên đây,

X' là halogen, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C₁₋₇ alkyl được halogen hóa và nhóm C₁₋₇ alkoxy được halogen hóa.

Trong trường hợp này, phản ứng với dẫn xuất axit phenylboronic có thể đạt được bằng phản ứng tạo liên kết ngang bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại với sự có mặt của bazơ. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện bazơ bằng chất xúc tác kim loại như paladi hoặc niken. Chất xúc tác kim loại này có thể là chất xúc tác trong đó phối tử phosphin được gắn kết với kim loại. Ví dụ, phản ứng này có thể là phản ứng tạo liên kết ngang Suzuki-Miyaura được thực hiện bằng Pd(PPh₃)₄ với sự có mặt của Na₂CO₃, nhưng không chỉ giới hạn ở phản ứng này.

Ví dụ, trong phương pháp điều chế của sáng chế, bước thứ nhất có thể đạt được bằng phản ứng liên kết anhydrit được thực hiện trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của N-metylmorpholin (NMM) hoặc isobutyl cloroformat (IBCF). Để làm dung môi hữu cơ, tetrahydrofuran có thể được sử dụng, nhưng dung môi hữu cơ không chỉ giới hạn ở chất này.

Ví dụ, trong phương pháp điều chế của sáng chế, bước thứ hai để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc có thể được thực hiện bằng cách tiến hành phản ứng với axit clohydric, nhưng không chỉ giới hạn ở phản ứng này.

Ngoài ra, phương pháp điều chế của sáng chế có thể còn bao gồm bước thứ ba là tạo ra amin bậc hai bằng cách alkyl hóa amin sau bước thứ hai khi mỗi nhóm R₁ và R₂ của hợp chất được điều chế cuối là alkyl. Sự amin hóa có thể được thực hiện bằng cách cho phản

ứng với formaldehyt trong khi cung cấp khí hydro với sự có mặt của Pd/C làm chất khử. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 30°C trong thời gian từ 6 đến 24 giờ, nhưng không chỉ giới hạn ở các điều kiện này, và phản ứng alkyl hóa các amin đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng mà không bị giới hạn hoặc được thực hiện bằng cách được cải biến.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm chống nấm chứa hoạt chất là hợp chất dẫn xuất trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic, và chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm nấm, trong đó được phẩm này chứa hoạt chất là dẫn xuất axit aminoalkanoic mà nhóm biphenyl được đưa vào đó, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Ví dụ, dẫn xuất axit aminoalkanoic mới mà nhóm biphenyl đã được đưa vào, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể có hoạt tính chống nấm đối với nấm gây nhiễm khuẩn cơ hội, và do đó có thể được sử dụng làm chế phẩm chống nấm, và ngoài ra, có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm nấm.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phòng ngừa" để chỉ các tác dụng bất kỳ để ngăn chặn, ức chế hoặc làm chậm sự khởi phát, sự phát triển hoặc sự tái phát của bệnh liên quan bất kỳ bằng cách sử dụng được phẩm nêu trên. Thuật ngữ "điều trị" để chỉ các tác dụng bất kỳ trong đó các triệu chứng của bệnh liên quan bất kỳ được giảm bớt hoặc cải thiện theo cách có lợi bằng cách sử dụng được phẩm nêu trên.

Ví dụ, bệnh nhiễm nấm có thể được phòng ngừa hoặc điều trị bằng được phẩm của sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, các bệnh nhiễm khuẩn do nấm *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, và *Aspergillus fumigatus* gây ra. Bệnh nhiễm nấm có thể là bệnh viêm não-màng não do nấm *Cryptococcus* gây ra, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh này.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hoạt chất là hợp chất có công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và cũng có thể còn bao gồm chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế và sử dụng ở nhiều dạng khác nhau như dạng liều dùng qua đường miệng như bột, hạt, viên nén, viên nang, hỗn dịch, nhũ tương, xi-rô, hoặc khí dung, hoặc dạng tiêm là dung dịch tiêm vô khuẩn bằng phương pháp thông thường theo mỗi mục đích được dự định, và có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc qua các đường khác nhau bao gồm sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trực tràng, khu trú và đường tương tự. Các ví dụ về chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược thích hợp có thể được đưa vào dược phẩm này bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, gôm acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, bột talc, magie stearat, dầu khoáng, và chất tương tự. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm chất độn, chất chống đông, chất làm trơn, chất thấm ướt, chất thơm, chất nhũ hóa, chất bảo quản, và chất tương tự.

Dạng bào chế dạng rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, hạt, viên nang, và dạng tương tự, và dạng bào chế dạng rắn này được bào chế bằng cách trộn lẫn ít nhất một tá dược, ví dụ, tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza, gelatin, và chất tương tự với chế phẩm. Ngoài ra, ngoài ra tá dược đơn thuần, chất làm trơn như magie stearat và bột talc có thể được sử dụng.

Đối với dạng bào chế dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng, hỗn dịch, dạng lỏng để sử dụng bên trong cơ thể, nhũ tương, xi-rô hoặc dạng tương tự có thể được sử dụng, và ngoài nước và parafin lỏng, là các chất pha loãng thường được sử dụng, các tá dược khác nhau, ví dụ, chất thấm ướt, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất bảo quản hoặc chất tương tự có thể được sử dụng.

Ví dụ về dạng bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch vô khuẩn chứa nước, dung môi không chứa nước, hỗn dịch, nhũ tương, dạng sấy khô ở nhiệt độ thấp,

và thuốc đạn. Để làm dung môi không chứa nước và hỗn dịch, có thể sử dụng propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu oliu, este dùng để tiêm như etyl oleat, và chất tương tự. Để làm chất nền của thuốc đạn, có thể sử dụng Witepsol®, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, chất béo laurin, glyxerogelatin, và chất tương tự. Trong khi đó, dạng tiêm có thể bao gồm các chất phụ gia trong lĩnh vực liên quan, như chất hòa tan, chất đẳng trương, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất ổn định, và chất bảo quản.

Dược phẩm theo sáng chế được sử dụng với lượng có hiệu quả về mặt dược. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng có hiệu quả về mặt dược" để chỉ lượng đủ để điều trị bệnh với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể sử dụng để điều trị trong y học và không gây ra các tác dụng phụ, và mức liều lượng có hiệu quả có thể được xác định theo các yếu tố khác nhau bao gồm tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, loại bệnh, mức độ nặng của bệnh, hoạt tính của các dược chất, tính miễn cảm của dược chất, phương pháp sử dụng, thời gian sử dụng, đường sử dụng và tỷ lệ bài tiết, khoảng thời gian điều trị, và các dược chất được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời, và các yếu tố khác đã được biết rõ trong lĩnh vực y học. Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng chất điều trị riêng biệt hoặc kết hợp với các chất điều trị khác, có thể được sử dụng theo cách lần lượt hoặc đồng thời với một số chất điều trị thông thường, và có thể được sử dụng ở dạng một liều đơn lẻ hoặc nhiều liều. Điều quan trọng là sử dụng dược phẩm này với lượng nhỏ nhất để có thể thu được hiệu quả lớn nhất mà không có các tác dụng phụ bất kỳ, khi tính đến tất cả các yếu tố đã nêu trên đây, và lượng này có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ví dụ, do lượng nêu trên có thể được tăng lên hoặc giảm đi tùy theo đường sử dụng, mức độ nặng của bệnh, giới tính, trọng lượng cơ thể, độ tuổi, và yếu tố tương tự, liều lượng này được dự định không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm nấm, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng dược phẩm.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" để chỉ các động vật bao

gồm khỉ, bò, ngựa, cừu, lợn, gà, gà tây, chim cú, mèo, chó, chuột, chuột nhắt, thỏ hoặc chuột lang, bao gồm cả người đã mắc bệnh nhiễm nấm hoặc có khả năng mắc bệnh nhiễm nấm, và bệnh này có thể được phòng ngừa hoặc điều trị hữu hiệu bằng cách cho đối tượng sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả điều trị đối với bệnh do sự nhiễm nấm gây ra nhờ hoạt tính chống nấm của nó, và do đó có thể có hiệu quả hiệp đồng khi được sử dụng kết hợp với chất điều trị hiện có.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "việc sử dụng" để chỉ việc cung cấp chất được định trước cho bệnh nhân bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Liên quan đến đường sử dụng của dược phẩm theo sáng chế, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường thông thường bất kỳ mà có thể đến được mô đích. Đường sử dụng có thể là sử dụng qua đường trong màng bụng, sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, sử dụng qua đường trong cơ, sử dụng qua đường dưới da, sử dụng qua đường trong chân bì, sử dụng qua đường miệng, sử dụng qua đường trong khu trú, sử dụng qua đường trong mũi, sử dụng qua đường trong phổi, và sử dụng qua đường trực tràng, nhưng không chỉ giới hạn ở các đường này. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng thiết bị bất kỳ để có thể cho phép hoạt chất hoặc thành phần hoạt tính di chuyển đến tế bào đích. Chế độ và dạng sử dụng được ưu tiên là tiêm trong tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong chân bì, tiêm trong cơ, tiêm nhỏ giọt và dạng tương tự. Dạng thuốc tiêm có thể được bào chế bằng cách sử dụng dung môi hệ nước như nước muối sinh lý và dung dịch Ringer, dung môi không chứa nước như dầu thực vật, este của axit béo cao (ví dụ, etyl oleat, và chất tương tự), và rượu (ví dụ, etanol, rượu benzylic, propylen glycol, glyxerin, và chất tương tự), và có thể bao gồm các chất mang dược dụng như chất ổn định để ngăn ngừa sự hư hỏng (ví dụ, axit ascorbic, natri bisulfit, natri pyrosulfit, BHA, tocopherol, EDTA, và chất tương tự), chất nhũ hóa, chất đệm để điều chỉnh độ pH, và chất bảo quản để ức chế sự phát triển của vi sinh vật (ví dụ, phenyl thủy ngân nitrat, thimerosal, benzalkoni clorua, phenol, cresol, rượu benzylic, và chất tương tự).

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" được sử dụng kết hợp với hoạt chất theo sáng

chế để chỉ lượng của hợp chất dẫn xuất axit aminoalkanoic trong đó nhóm biphenyl được đưa vào axit aminoalkanoic, hợp chất này hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đích, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

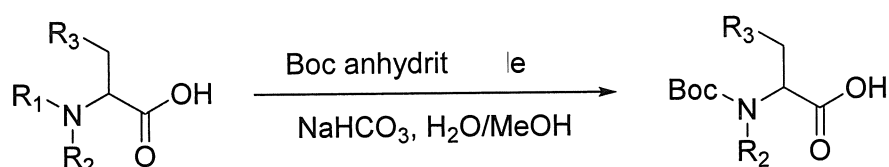
Theo các phương án làm ví dụ khác nhau của sáng chế, các nhược điểm của dược chất thông thường được sử dụng làm chất chống nấm có thể được khắc phục bằng hợp chất bằng cách sử dụng axit aminoalkanoic chứa nhóm biphenyl, ví dụ, axit alpha-aminobutyric hoặc norvalin hoặc norleuxin làm khung bazơ. Cụ thể, sáng chế có thể tạo ra chất chống nấm có độ an toàn và hiệu quả được cải thiện để làm giảm bớt hoặc loại trừ các tác dụng phụ của chất chống nấm thông thường và làm gia tăng hiệu quả điều trị. Do đó, sáng chế có thể tạo ra dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm nấm khác nhau. Hơn nữa, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm kháng khuẩn kháng lại vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm, và vi khuẩn kháng MRSA. Ngoài ra, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phát triển chất điều trị kháng viêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thêm cùng với các ví dụ điều chế và ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ điều chế và ví dụ này chỉ để minh họa sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

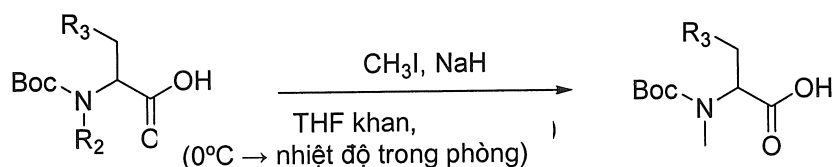
Trước tiên, các phản ứng được sử dụng trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế được khái quát hóa và tóm tắt như sau.

Sơ đồ phản ứng a – Đưa nhóm bảo vệ Boc vào



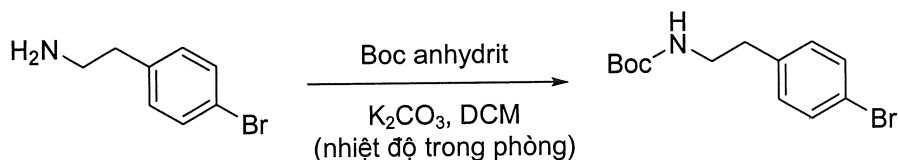
Norleuxin (1,0 đương lượng), Boc anhydrit (1,5 đương lượng), và natri bicacbonat (1,5 đương lượng) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của nước cất và metanol và hỗn hợp này được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 36 đến 48 giờ. Sau khi hỗn hợp được cô ở trạng thái chân không, độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến mức 2 bằng axit clohydric 1,0M. Sau đó, độ ẩm của lớp hữu cơ thu được bằng cách chiết bằng etyl axetat được loại bỏ bằng natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Sơ đồ phản ứng b – Metyl hóa nhóm amin



Hợp chất thu được từ Sơ đồ phản ứng a (1,0 đương lượng) và iodometan (10 đương lượng) được hòa tan trong dung môi tetrahydrofuran, và natri hydrua (10 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt rất chậm ở nhiệt độ 0°C. Các chất phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm tạo thành được pha loãng bằng dung môi ete, và nước cất được cho thêm vào. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến mức 2 bằng dung dịch axit xitric 20%. Sau đó, độ ẩm của lớp hữu cơ thu được bằng cách chiết bằng etyl axetat được loại bỏ bằng natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn tạo thành được tách và tinh chế bằng cách sắc ký sử dụng silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

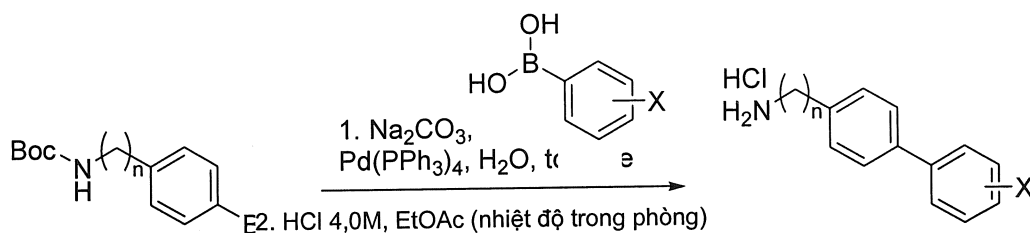
Sơ đồ phản ứng C - Đưa nhóm bảo vệ Boc vào trên nhóm amin bậc một



Sau khi hợp chất 4-bromophenetylamin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong dung môi metylen clorua, kali cacbonat (1,5 đương lượng) và Boc anhydrit (1,05 đương lượng) được cho thêm vào đó, và hỗn hợp tạo thành được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

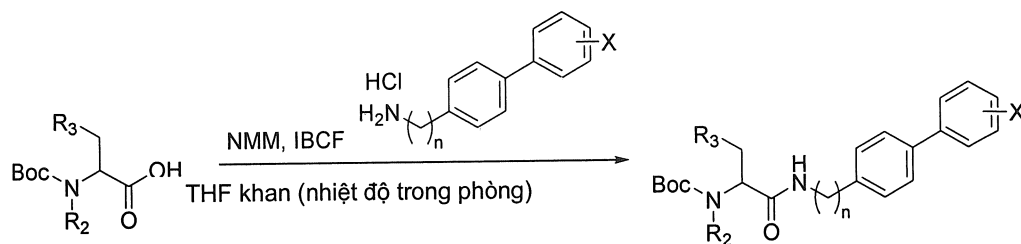
trong thời gian từ khoảng 12 đến 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua và được rửa hai lần bằng nước cất. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được rửa bằng hexan và tiếp đó được làm bay hơi trong trạng thái chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Sơ đồ phản ứng d - Tổng hợp dẫn xuất biphenylamin hydroclorua



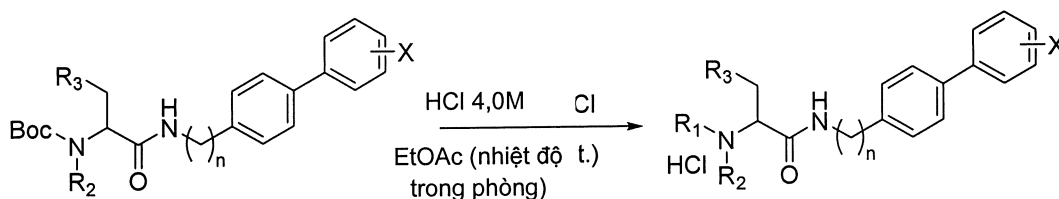
Hợp chất thu được từ Sơ đồ phản ứng c, tert-butyl (4-bromobenzyl)carbammat hoặc tert-butyl (4-bromophenyl)carbammat (1,0 đương lượng), axit benzen boronic (1,5 đương lượng), natri cacbonat (5,0 đương lượng), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,04 đương lượng) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp theo tỷ lệ từ 2:1 đến 2,5:1 của toluen đã loại khí và nước cất, và hỗn hợp được cho phản ứng trong khi đun hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong thời gian từ 12 đến 18 giờ. Sau phản ứng, chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit, và dung môi được làm bay hơi ra khỏi lớp hữu cơ đã lọc trong trạng thái chân không. Phần cặn tạo thành được tách và tinh chế bằng cách sắc ký sử dụng silicagel. Sau khi sản phẩm đã tinh chế được hòa tan trong dung môi etyl axetat, dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khi cho thêm axit clohydric 4,0M (từ 6,0 đến 10,0 đương lượng) vào đó. Chất rắn màu trắng tạo thành ở dạng muối được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô hoàn toàn trong trạng thái chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Sơ đồ phản ứng e – phản ứng kết hợp anhydrit hỗn hợp (Mixed anhydride coupling: MAC)



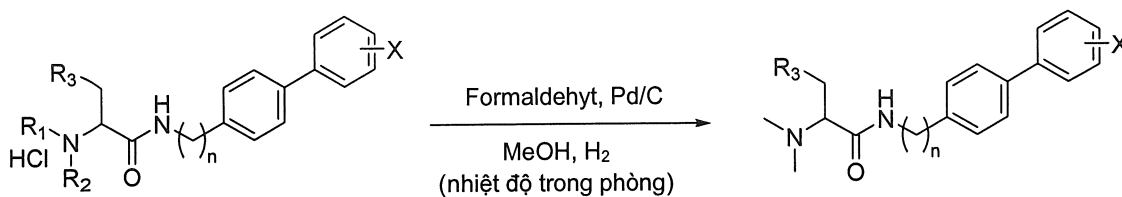
Hợp chất được tổng hợp theo Sơ đồ phản ứng a hoặc hợp chất được tổng hợp theo Sơ đồ phản ứng b (1,0 đương lượng), và N-metylmorpholin (NMM, từ 2,5 đến 2,8 đương lượng) được cho vào dung dịch tetrahydrofuran đã chưng cất và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút. Sau đó, isobutyl cloroformat (IBCF, 1,3 đương lượng) được cho thêm vào đó, và hỗn hợp tạo thành được khuấy thêm trong 15 phút, và tiếp đó hợp chất (1,05 đương lượng) thu được từ Sơ đồ phản ứng d được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ khoảng 3 đến 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc để làm bay hơi dung môi trong trạng thái chân không. Phần cặn tạo thành được tách và tinh chế bằng cách sắc ký bằng cách silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Sơ đồ phản ứng f - Loại bỏ nhóm bảo vệ Boc

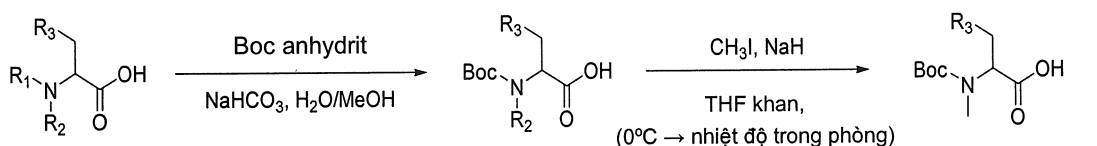


Sau khi hợp chất dẫn xuất (1,0 đương lượng) thu được từ Sơ đồ phản ứng e được hòa tan trong dung môi etyl axetat, dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khi cho thêm axit clohydric 4,0M (từ 6,0 đến 10,0 đương lượng) vào đó. Chất rắn màu trắng tạo thành được ở dạng muối được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô hoàn toàn trong trạng thái chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Sơ đồ phản ứng g – Sự dimetyl hóa nhóm amin



Hợp chất thu được từ Sơ đồ phản ứng f (1,0 đương lượng) được hòa tan trong metanol, triethylamin (6,0 đương lượng) được cho thêm vào đó, và sau đó formaldehyt (dung dịch 37% trọng lượng, từ 1,0 đến 2,5 đương lượng) và chất xúc tác paladi 10% (từ 0,1 đến 0,5 đương lượng) được cho thêm lần lượt vào. Các chất phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau phản ứng, chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit, và lớp hữu cơ đã lọc được làm bay hơi trong trạng thái chân không để thu được chất rắn màu trắng. Sản phẩm tạo thành được tái kết tinh bằng metanol và dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.



1; $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_3$
 2; $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 3; $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

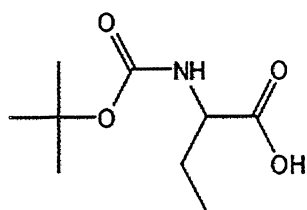
4; $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_3$
 5; $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 6; $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

7; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$
 8; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
 9; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Các ví dụ điều chế để tổng hợp hợp chất theo sáng chế là như sau.

Các ví dụ điều chế

Ví dụ điều chế 1: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic (4)



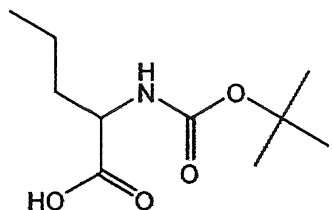
Hợp chất 1 (axit 2-aminobutanoic, 5,00g, 48,5mmol), Boc anhydrit (19,9ml, 72,7mmol), và NaHCO_3 (6,11g, 72,7mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng a để tổng hợp hợp chất 4, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic (8,25g, 83%) ở dạng bột màu trắng.

$\text{R}_f = 0,00$ (DCM 9,5 : Metanol 0,5 và vài giọt axit axetic);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) 12,40 (C(O)OH), 7,02 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, Boc-NH), 3,69-

3,82 (m, Không đối xứng-H), 1,48-1,72 (m, CH₂CH₃), 1,38 (s, Boc), 0,87 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 2: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoic (5)

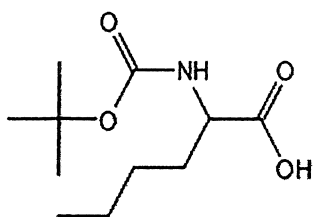


Hợp chất 2 (axit 2-aminopentanoic, 10,00g, 25,6mmol), Boc anhydrit (35,1ml, 128,0mmol), và NaHCO₃ (10,8g, 128,0mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng a để tổng hợp hợp chất 5, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoic (13,40g, 83%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,85$ (DCM 3 : Metanol 17);

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) 12,40 (C(O)OH), 7,03 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, Boc-NH), 3,75-3,89 (m, Không đối xứng-H), 1,50-1,65 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,20-1,38 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0,85 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 3: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)hexanoic (6)

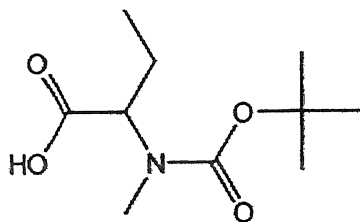


Hợp chất 3 (axit 2-aminohexanoic, 5,00g, 38,1mmol), Boc anhydrit (15,7ml, 57,2mmol), và NaHCO₃ (4,80g, 57,2mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng a để tổng hợp hợp chất 6, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)hexanoic (7,14g, 81%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,40$ (DCM 9 : Metanol 1);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 10,26 (C(O)OH), 5,00 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, Boc-NH), 4,32-4,33 (m, Không đối xứng-H), 1,63-1,87 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,47 (s, Boc), 1,31-1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 4: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)butanoic (7)



Hợp chất 4 (3,00g, 14,8mmol), CH_3I (9,2ml, 147,6mmol), và NaH (3,54g, 147,6mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng b để tổng hợp hợp chất 7, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)butanoic (2,84g, 88%) ở dạng dầu màu vàng.

$R_f = 0,45$ (DCM 9 : Metanol 1 và vài giọt axit axetic);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) 12,7 (C(O)OH), 4,14-4,43 (m, Không đối xứng-H), 2,71 (s, NCH_3), 1,50-1,73 (m, CH_2CH_3 , Boc), 0,79-0,87 (m, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 5: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)pentanoic (8)

Hợp chất 5 (1,50g, 6,90mmol), CH_3I (4,3ml, 69,0mmol), và NaH (1,66g, 69,0mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng b để tổng hợp hợp chất 8, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)pentanoic (1,34g, 83%) ở dạng dầu màu vàng.

$R_f = 0,45$ (DCM 9 : Metanol 1 và vài giọt axit axetic);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) 12,7 (C(O)OH), 4,54-4,28 (m, Không đối xứng-H), 2,70 (s, NCH_3), 1,79-1,64 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,41-1,37 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,37-1,29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 6: Điều chế axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)hexanoic (9)

Hợp chất 6 (3,00g, 13,0mmol), CH_3I (8,1ml, 129,7mmol), và NaH (5,19g, 129,7mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng b để tổng hợp hợp chất 9, axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)hexanoic (3,18g, 100%) ở dạng dầu

màu vàng.

$R_f = 0,38$ (DCM 9 : Metanol 1);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 12,6 (C(O)OH), 4,25-4,52 (m, Không đối xứng-H), 2,70 (s, NCH_3), 1,66-1,79 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18-1,40 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 0,86-0,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 7: Điều chế hợp chất tert-butyl (4-bromophenetyl)carbamate (12)

Hợp chất 4-bromophenetylamin (3,9ml, 25,1mmol), K_2CO_3 (5,21g, 37,7mmol), và Boc anhydrit (7,2ml, 26,4mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng c để tổng hợp hợp chất 12, tert-butyl(4-bromophenetyl)carbamate (6,23g, 83%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,36$ (EtOAc 1 : n-hexan 5);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 7,46 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, ArH), 7,15 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 6,87 (s, NH), 3,09-3,14 (m, NHCH_2CH_2), 2,64-2,67 (m, NHCH_2CH_2), 1,35 (s, Boc).

Ví dụ điều chế 8: Điều chế hợp chất 3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-amin hydrochlorua (13)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 10 (tert-butyl 4-bromophenylcarbamate, 4,00g, 14,7mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (3,37g, 17,6mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,68g, 0,59mmol), và Na_2CO_3 (7,80g, 73,5mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (7,9ml, 31,5mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 13, 3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-amin hydrochlorua (1,27g, 34%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 9,94 (s, NH_3), 7,95 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,40-7,80 (m, ArH), 7,39 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, ArH).

Ví dụ điều chế 9: Điều chế hợp chất 4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-amin hydrochlorua (14)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 10 (3,99g, 14,7mmol), axit 4-

(triflometoxy)phenylboroni (7,77g, 22,0mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,68g, 0,59mmol), và Na_2CO_3 (7,77g, 73,3mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (12,8ml, 51,1mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 14, 4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-amin hydroclorua (1,99g, 48%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 9,45 (bRs, NH_3), 7,77 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, ArH), 7,71 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,45 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,28 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH).

Ví dụ điều chế 10: Điều chế hợp chất 2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metan-1-amin hydroclorua (15)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 11 (tert-butyl 4-bromobenzylcarbamate, 6,00g, 21,0mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (4,80g, 25,2mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,97g, 0,84mmol), và Na_2CO_3 (111,1g, 104,8mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (3,1ml, 12,3mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 15, 2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metan-1-amin hydroclorua (1,08g, 17%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8,71 (s, NH_3), 7,97 (s, ArH), 7,63-7,83 (m, ArH), 4,07 (s, NH_3CH_2).

Ví dụ điều chế 11: Điều chế hợp chất (4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metanamin hydroclorua (16)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 11 (6,00g, 21,0mmol), axit 4-(triflometyl)phenylboronic (5,97g, 31,5mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,97g, 0,84mmol), và Na_2CO_3 (11,1g, 104,8mmol) bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (17,9ml, 71,7mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 16, (4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metanamin hydroclorua (1,08g, 66%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,49 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,83 (t, $J = 9,0\text{Hz}$, ArH), 7,64 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,09 (s, NH_3CH_2).

Ví dụ điều chế 12: Điều chế hợp chất (4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metanamin hydroclorua (17)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 11 (4,00g, 14,0mmol), axit 4-(triflometoxy)phenylboronic (4,32g, 21,0mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,65g, 0,56mmol), và Na_2CO_3 (7,41g, 69,9mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (13,9ml, 55,6mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 17, (4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metanamin hydroclorua (2,73g, 65%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,33 (s, NH_3), 7,81-7,83 (m, ArH), 7,75 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,59 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,48 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 4,08 (s, NH_3CH_2).

Ví dụ điều chế 13: Điều chế hợp chất 2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (18)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 12 (tert-butyl (4-bromophenetyl)carbamate, 1,00g, 3,33mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (0,76g, 4,00mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,15g, 0,15mmol), và Na_2CO_3 (1,77g, 16,7mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (2,50ml, 10,0mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 18, 2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (2,73g, 65%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,33 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,72 (m, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 2,98-3,07 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ví dụ điều chế 14: Điều chế hợp chất 2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (19)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 12 (0,50g, 1,67mmol), axit 4-(triflometyl)phenylboronic (0,38g, 2,00mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,08g, 0,07mmol), và Na_2CO_3 (0,88g, 8,33mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (1,25ml, 5,00mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 19, 2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (0,28g, 56%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,37 (s, NH_3), 7,71-7,91 (m, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,01-3,11 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ví dụ điều chế 15: Điều chế hợp chất 2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (20)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 12 (1,50g, 5,00mmol), axit 4-(triflometoxy)phenylboronic (1,23g, 6,00mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,23g, 0,20mmol), và Na_2CO_3 (2,65g, 25,0mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (3,75ml, 15,0mmol trong dioxan) để tổng hợp hợp chất 20, 2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (0,88g, 55%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,31 (s, NH_3), 7,79 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, ArH), 7,66 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,45 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,40 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 2,97-3,10 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ví dụ điều chế 16: Điều chế hợp chất 2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (21)

Sau khi hợp chất thu được bằng cách cho hợp chất 12 (1,00g, 3,33mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (0,76g, 4,00mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,15g, 0,15mmol), và Na_2CO_3 (1,77g, 16,7mmol) phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng d, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng HCl 4,0M (2,50ml, 10,0mmol trong dioxan) để

tổng hợp hợp chất 21, 2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etan-1-amin hydroclorua (2,73g, 65%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,95 (s, NH_3), 7,74-7,79 (m, ArH), 7,67 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,48-7,54 (m, ArH), 7,37 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 2,90-3,09 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ví dụ điều chế 17: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbammat (22)

Hợp chất 4 (0,63g, 3,12mmol), NMM (0,96ml, 8,74mmol), IBCF (0,53ml, 4,06mmol), và hợp chất 13 (0,90g, 3,28mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 22, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbammat (1,09g, 82%) ở dạng bột màu vàng nhạt.

$R_f = 0,33$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8,55 (s, C(O)NH), 7,58 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, ArH), 7,44-7,47 (m, ArH), 7,34 (dd, $J = 1,8\text{Hz}$, $8,3\text{Hz}$, ArH), 5,12 (s, Boc-NH), 4,18 (s, Không đối xứng-H), 1,67-2,05 (m, CH_2CH_3), 1,47 (s, Boc), 1,03 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 18: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (23)

Hợp chất 5 (0,30g, 1,52mmol), NMM (0,42ml, 3,80mmol), IBCF (0,26ml, 1,98mmol), và hợp chất 13 (0,44g, 1,60mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 23, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (0,61g, 92%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,37$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8,53 (s, C(O)NH), 7,62 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, ArH), 7,48-7,50 (m, ArH), 7,38 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $8,3\text{Hz}$, ArH), 5,08 (s, Boc-NH), 4,24 (s, Không đối xứng-H), 1,63-1,99 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47-1,50 (m, Boc, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 19: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-

biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbamate (24)

Hợp chất 6 (0,80g, 3,46mmol), NMM (0,95ml, 8,69mmol), IBCF (0,58ml, 4,50mmol), và hợp chất 13 (1,00g, 3,64mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 24, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbamate (1,11g, 71%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,50$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,10 (s, NH), 7,91 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, ArH), 7,64-7,74 (m, ArH), 7,04 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, NH), 4,02-4,07 (m, NHCHCH₂), 1,57-1,64 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,39 (s, Boc), 1,26-1,32 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,86 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 20: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pentan-2-yl)carbamate (25)

Hợp chất 5 (0,43g, 1,97mmol), NMM (0,61ml, 5,52mmol), IBCF (0,33ml, 2,56mmol), và hợp chất 14 (0,60g, 2,07mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 25, (R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)pentan-2-yl)carbamate (0,66g, 73%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,30$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8,62 (s, C(O)NH), 7,61 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, ArH), 7,54 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, ArH), 7,49 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, ArH), 7,26-7,29 (m, ArH), 5,19 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, Boc-NH), 4,29 (s, Không đối xứng-H), 1,65-1,98 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,43-1,56 (m, Boc, CH₂CH₂CH₃), 0,99 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 21: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)(metyl)carbamate (26)

Hợp chất 7 (0,68g, 3,12mmol), NMM (0,96ml, 8,74mmol), IBCF (0,53ml, 4,06mmol), và hợp chất 13 (0,90g, 3,28mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 26, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)(metyl)carbamate (0,74g, 54%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,50$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8,50 (s, C(O)NH), 7,58-7,63 (m, ArH), 7,46-7,50 (m, ArH), 7,38 (dd, $J = 1,8\text{Hz}$, 8,2Hz, ArH), 4,57 (s, Không đối xứng-H), 2,83 (s, NCH_3), 1,71-2,04 (m, CH_2CH_3), 1,51 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, Boc), 0,97 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 22: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(metyl)carbammat (27)

Hợp chất 8 (0,86g, 3,72mmol), NMM (1,14ml, 10,4mmol), IBCF (0,63ml, 4,83mmol), và hợp chất 13 (1,07g, 3,90mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 27, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(metyl)carbammat (0,79g, 47%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,48$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8,49 (s, C(O)NH), 7,58-7,64 (m, ArH), 7,47-7,51 (m, ArH), 7,38 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 4,66 (s, Không đối xứng-H), 2,82 (s, NCH_3), 1,67-2,04 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,51 (s, Boc), 1,33-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 23: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxohexan-2-yl)(metyl)carbammat (28)

Hợp chất 9 axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)hexanoic (0,84g, 3,47mmol), NMM (1,10ml, 9,71mmol), IBCF (0,58ml, 4,51mmol), và hợp chất 13 (1,00g, 3,64mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 28, (R)/(S)-tert-butyl(1-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)amino)-1-oxohexan-2-yl)(metyl)carbammat (0,86g, 53%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,55$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8,49 (s, C(O)NH), 7,58-7,64 (m, ArH), 7,47-7,51 (m, ArH), 7,38 (dd, $J = 2,1\text{Hz}$, 8,4Hz, ArH), 4,64 (s, Không đối xứng-H), 2,82 (s, NCH_3), 1,67-2,01 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,52 (s, Boc), 1,24-1,44 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,93 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 24: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanamit hydroclorua (29)

Hợp chất 22 (1,06g, 2,50mmol) và HCl 4,0M (3,80ml, 15,0mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 29, (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanamit hydroclorua (0,87g, 97%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,79 (m, ArH), 4,01-4,04 (m, Không đối xứng-H), 1,86-1,91 (m, CH_2CH_3), 0,96 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 25: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit hydroclorua (30)

Hợp chất 23 (0,58g, 1,33mmol) và HCl 4,0M (2,00ml, 7,95mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 30, (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit hydroclorua (0,40g, 81%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,40 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,79 (m, ArH), 4,06 (s, Không đối xứng-H), 1,79-1,85 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,36-1,43 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 26: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)hexanamit hydroclorua (31)

Hợp chất 24 (1,10g, 2,44mmol) và HCl 4,0M (3,66ml, 14,6mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 31, (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)hexanamit hydroclorua (0,81g, 86%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,97 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,78 (m, ArH), 4,03 (s, Không đối xứng-H), 1,81-1,87 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,87 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 27: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit hydroclorua (32)

Hợp chất 25 (0,64g, 1,41mmol) và HCl 4,0M (2,12ml, 8,46mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 32, (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit hydroclorua (0,51g, 93%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,90 (s, C(O)NH), 8,35 (s, NH_3), 7,76-7,79 (m, ArH), 7,70 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, ArH), 7,45 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,03 (s, Không đối xứng-H), 1,82 (q, $J = 6,9\text{Hz}$, 7,9Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,34-1,47 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,92 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 28: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminobutanamit hydroclorua (33)

Hợp chất 26 (0,69g, 1,58mmol) và HCl 4,0M (2,40ml, 9,50mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 33, (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminobutanamit hydroclorua (0,55g, 93%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 11,00 (s, C(O)NH), 9,13 (s, NH_2), 7,94 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,78 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 2,57 (s, NCH_3), 1,87-2,05 (m, CH_2CH_3), 0,94 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 29: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (34)

Hợp chất 27 (0,38g, 0,83mmol) và HCl 4,0M (1,25ml, 4,98mmol trong dioxan) được

cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 34, (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (0,23g, 71%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

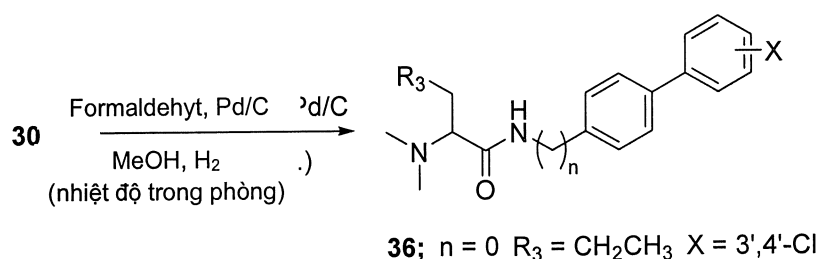
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,98 (s, C(O)NH), 9,09 (s, NH_2), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,76 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 2,57 (s, NCH_3), 1,80-1,93 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,31-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 30: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (35)

Hợp chất 28 (0,82g, 1,77mmol) và HCl 4,0M (2,65ml, 10,6mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 35, (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (0,60g, 84%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

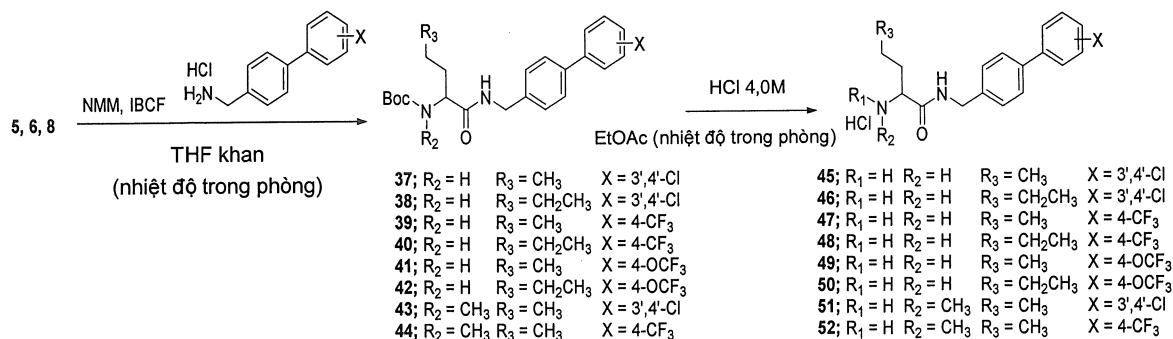
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,81 (s, C(O)NH), 9,05 (s, NH_2), 7,94 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,77 (m, ArH), 3,92 (s, Không đối xứng-H), 2,57 (s, NCH_3), 1,87-1,99 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,29-1,33 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ví dụ điều chế 31: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(dimetylaminopentanamit (36)

Hợp chất 30 (1,0 đương lượng), trietylamin (6,0 đương lượng), formaldehyt (2,0 đương lượng), và chất xúc tác paladi (0,4 đương lượng) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng g để tổng hợp hợp chất 36, (R)/(S)-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(dimetylaminopentanamit.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10,98 (s, C(O)NH), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,76 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 2,57 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,80-1,93 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,31-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ví dụ điều chế 32: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamát (37)

Hợp chất 5 (0,57g, 2,64mmol), NMM (0,73ml, 6,60mmol), IBCF (0,45ml, 3,43mmol), và hợp chất 15 (0,80g, 2,77mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 37, (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamát (1,20g, 100%) ở dạng bột màu trắng.

$\text{R}_f = 0,04$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,64 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,49 (dd, $J = 2,6\text{Hz}$, 8,5Hz, ArH), 7,33-7,40 (m, ArH), 6,48 (s, C(O)NH), 4,93 (s, Boc-NH), 4,49 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, NHCH_2), 4,07-4,09 (m, Không đối xứng-H), 1,36-1,43 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 0,95 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 33: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbamát (38)

Hợp chất 6 (0,38g, 1,65mmol), NMM (0,45ml, 4,13mmol), IBCF (0,28ml, 2,15mmol), và hợp chất 15 (0,50g, 1,74mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 38, (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbamát (0,46g, 60%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,19$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,63 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,49 (dd, $J = 4,3\text{Hz}$, 8,2Hz, ArH), 7,33-7,39 (m, ArH), 6,55 (s, C(O)NH), 4,98 (d, $J = 3,8\text{Hz}$, Boc-NH), 4,49 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, NHCH₂), 4,07-4,11 (m, Không đối xứng-H), 1,58-1,90 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,42 (s, Boc), 1,34 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,88-0,94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 34: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (39)

Hợp chất 5 (0,36g, 1,66mmol), NMM (0,46ml, 4,14mmol), IBCF (0,28ml, 2,15mmol), và hợp chất 16 (0,50g, 1,74mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 39, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (0,72g, 96%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,17$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 7,62-7,70 (m, ArH), 7,44 (dd, $J = 8,1\text{Hz}$, 44,7Hz, ArH), 6,85 (s, C(O)NH), 5,16-5,18 (m, Boc-NH), 4,47-4,49 (m, ArCH₂), 4,11-4,15 (m, Không đối xứng-H), 1,54-1,89 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,41 (s, Boc, CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 35: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (40)

Hợp chất 6 (0,54g, 2,32mmol), NMM (0,71ml, 6,49mmol), IBCF (0,39ml, 3,01mmol), và hợp chất 16 (0,70g, 2,43mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 40, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (0,87g, 81%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,16$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,70 (q, $J = 4,6\text{Hz}$, 8,6Hz, ArH), 7,57 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 6,50 (s, C(O)NH), 4,96 (s, Boc-NH), 4,53 (d, $J = 4,7\text{Hz}$, NHCH₂), 4,09-4,10 (m, Không đối xứng-H), 1,59-1,94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc),

1,37-1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 36: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (41)

Hợp chất 5 (0,55g, 2,51mmol), NMM (0,77ml, 7,02mmol), IBCF (0,42ml, 3,26mmol), và hợp chất 17 (0,80g, 2,63mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 41, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (1,05g, 90%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,09$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7,57-7,61 (m, ArH), 7,53 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,37 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,30 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 6,47 (s, C(O)NH), 4,96 (s, Boc-NH), 4,52 (s, NHCH₂), 4,10-4,11 (m, Không đối xứng-H), 1,59-1,94 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,37-1,45 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0,97 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 37: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (42)

Hợp chất 6 (0,58g, 2,51mmol), NMM (0,77ml, 7,02mmol), IBCF (0,42ml, 3,26mmol), và hợp chất 17 (0,80g, 2,63mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 42, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (1,06g, 88%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7,58-7,61 (m, ArH), 7,53 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,37 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,30 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, ArH), 6,52 (s, C(O)NH), 4,99 (s, Boc-NH), 4,53 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, NHCH₂), 4,09-4,11 (m, Không đối xứng-H), 1,62-1,94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 1,36-1,37 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,92 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 38: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(methyl)carbammat (43)

Hợp chất 8 (0,38g, 1,65mmol), NMM (0,46ml, 4,13mmol), IBCF (0,28ml,

2,15mmol), và hợp chất 15 (0,50g, 1,73mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 43, (R)/(S)-tert-butyl (1-(((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(methyl)carbammat (0,57g, 73%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 7,30-7,68 (m, ArH), 6,27-6,64 (m, C(O)NH), 4,41-4,59 (m, NHCH_2 , Không đối xứng-H), 2,78 (s, NCH_3), 2,04-1,63 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (s, Boc), 1,32-1,26 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,96 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 39: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (44)

Hợp chất 8 (0,38g, 1,66mmol), NMM (0,46ml, 4,14mmol), IBCF (0,28ml, 2,15mmol), và hợp chất 16 (0,50g, 1,74mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 44, (R)/(S)-tert-butyl methyl (1-oxo-1-(((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (0,49g, 64%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,22$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 7,64-7,71 (m, ArH), 7,44 (dd, $J = 7,9\text{Hz}$, 53,4Hz, ArH), 6,28-6,64 (m, C(O)NH), 4,43-4,61 (m, NHCH_2 , Không đối xứng-H), 2,78 (s, NCH_3), 1,63-2,04 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (s, Boc), 1,26-1,35 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,96 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 40: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)pentanamit hydroclorua (45)

Hợp chất 37 (1,19g, 2,64mmol) và HCl 4,0M (3,95ml, 15,8mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 45, (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)pentanamit hydroclorua (0,73g, 71%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) 9,04 (s, C(O)NH), 8,21 (s, NH_3), 7,94 (s, ArH),

7,66-7,73 (m, ArH), 7,40 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 4,39-4,41 (m, NHCH_2), 3,78-3,82 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 1,68-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,29-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,89 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 41: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (46)

Hợp chất 38 (0,46g, 0,99mmol) và HCl 4,0M (1,48ml, 1,48mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 46, (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (0,27g, 85%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,17 (m, C(O)NH), 8,32 (s, NH_3), 7,94 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,66-7,73 (m, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,34-4,45 (m, NHCH_2), 3,81 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 1,75-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,27-1,28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,85 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 42: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit hydroclorua (47)

Hợp chất 39 (0,70g, 1,55mmol) và HCl 4,0M (2,33ml, 9,32mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 47, (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit hydroclorua (0,60g, 99%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 9,37 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, C(O)NH), 8,46 (s, NH_3), 7,71-7,92 (m, ArH), 7,45-7,51 (m, ArH), 4,40-4,43 (m, NHCH_2), 3,89 (s, Không đối xứng-H), 1,74-1,82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,16-1,42 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,89 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 43: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (48)

Hợp chất 40 (0,85g, 1,83mmol) và HCl 4,0M (2,75ml, 11,0mmol trong dioxan) được

cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 48, (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (0,72g, 98%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,09 (s, C(O)NH), 8,23 (s, NH₃), 7,89 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,73 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 4,36-4,46 (m, NHCH₂), 3,80 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 1,74-1,76 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,27-1,29 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,85 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 44: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit hydroclorua (49)

Hợp chất 41 (1,04g, 2,22mmol) và HCl 4,0M (3,34ml, 13,3mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 49, (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit hydroclorua (0,82g, 92%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,14 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, C(O)NH), 8,30 (s, NH₃), 7,77-7,81 (m, ArH), 7,67 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,46 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,40 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, NHCH₂), 3,82 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 1,71-1,76 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,28-1,38 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,89 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 45: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (50)

Hợp chất 42 (1,04g, 2,17mmol) và HCl 4,0M (3,26ml, 13,0mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 50, (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit hydroclorua (0,88g, 97%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,09 (t, $J = 5,8\text{Hz}$, C(O)NH), 8,25 (s, NH₃), 7,78 (d,

$J = 8,7\text{Hz}$, ArH), 7,66 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,45 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,35-4,44 (m, NHCH_2), 3,80 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 1,72-1,75 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,27-1,28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,85 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 46: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (51)

Hợp chất 43 (0,84g, 1,81mmol) và HCl 4,0M (2,80ml, 10,9mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 51, (R)/(S)-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (0,64g, 88%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

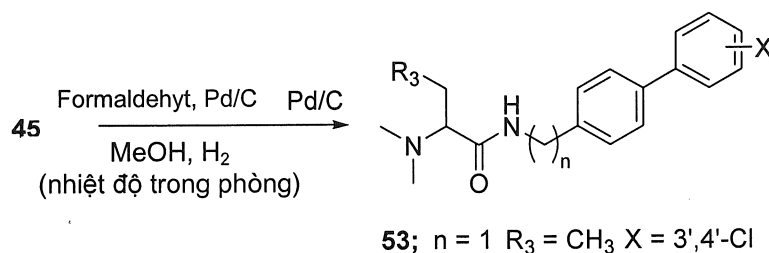
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 9,10-9,78 (m, NH_2), 9,57 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,96 (s, ArH), 7,69-7,72 (m, ArH), 7,43 (d, $J = 10,7\text{Hz}$, ArH), 4,42-4,44 (m, NHCH_2), 3,85-3,90 (m, Không đối xứng-H), 2,48 (s, NCH_3), 1,76-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,26-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 47: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (52)

Hợp chất 44 (0,45g, 0,97mmol) và HCl 4,0M (1,45ml, 5,81mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 52, (R)/(S)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (0,32g, 82%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

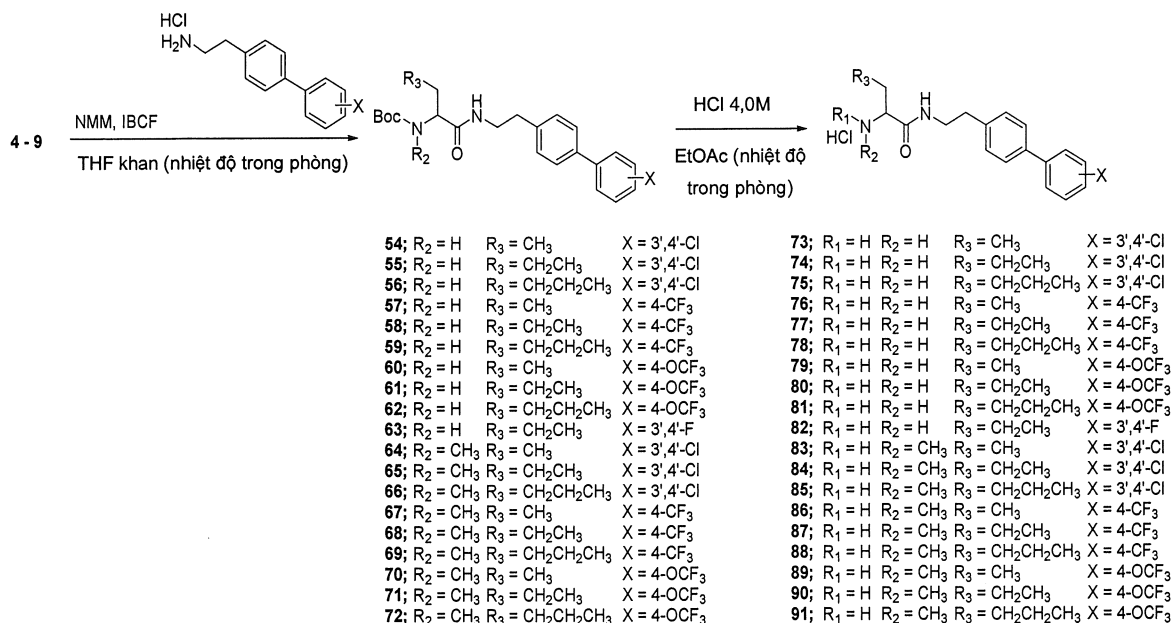
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 9,03-9,81 (m, NH_2), 9,52 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,72-7,92 (m, ArH), 7,46 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 4,43-4,45 (m, NHCH_2), 3,86 (s, Không đối xứng-H), 2,48 (s, NCH_3), 1,77-1,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ví dụ điều chế 48: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(dimethylamino)pentanamit (53)

Hợp chất 45 (1,0 đương lượng), trietylamin (6,0 đương lượng), formaldehyt (1,05 đương lượng), và chất xúc tác paladi (0,2 đương lượng) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng g để tổng hợp hợp chất 53, (R)/(S)-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(dimethylamino)pentanamit.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 9,57 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, C(O)NH), 7,96 (s, ArH), 7,69-7,72 (m, ArH), 7,43 (d, $J = 10,7\text{Hz}$, ArH), 4,42-4,44 (m, NHCH₂), 3,85-3,90 (m, Không đối xứng-H), 2,48 (s, N(CH₃)₂), 1,76-1,90 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,26-1,38 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,90 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).



Ví dụ điều chế 49: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbammat (54)

Hợp chất 4 (0,32g, 1,57mmol), NMM (0,43ml, 3,93mmol), IBCF (0,27ml,

2,05mmol), và hợp chất 18 (0,50g, 1,65mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 54, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbammat (0,66g, 93%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,05$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,65 (s, ArH), 7,47-7,50 (m, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,26-7,28 (m, ArH), 6,07 (s, C(O)NH), 4,94 (s, Boc-NH), 3,93 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,50-3,94 (m, NHCH_2CH_2), 2,86 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,55-2,88 (m, CH_2CH_3), 1,43 (s, Boc), 0,91 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 50: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (55)

Hợp chất 5 (0,50g, 2,30mmol), NMM (0,51ml, 4,60mmol), IBCF (0,39ml, 2,99mmol), và hợp chất 18 (0,73g, 2,42mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 55, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbammat (0,96g, 89%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,26$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,46-7,64 (m, ArH), 7,26-7,40 (m, ArH), 6,36 (s, C(O)NH), 5,07 (s, Boc-NH), 4,01-4,03 (m, Không đối xứng-H), 3,47-3,61 (m, NHCH_2CH_2), 2,85 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,48-1,80 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 51: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbammat (56)

Hợp chất 6 (0,36g, 1,57mmol), NMM (0,43ml, 3,93mmol), IBCF (0,27g, 2,05mmol), và hợp chất 18 (0,50g, 1,65mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 56, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)carbammat (0,76g, 100%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,07$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,65 (s, ArH), 7,48 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, ArH), 7,39 (d, $J =$

8,0Hz, ArH), 7,26-7,28 (m, ArH), 6,07 (s, C(O)NH), 4,91 (s, Boc-NH), 3,97 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,51-3,62 (m, NHCH_2CH_2), 2,86 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,51-1,81 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,27 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,87 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 52: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbammat (57)

Hợp chất 4 (0,42g, 2,08mmol), NMM (0,57ml, 5,21mmol), IBCF (0,35ml, 2,71mmol), và hợp chất 19 (0,66g, 2,19mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 57, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbammat (0,92g, 98%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,16$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,70 (s, ArH), 7,57 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 7,29-7,33 (m, ArH), 6,15 (s, C(O)NH), 5,00 (s, Boc-NH), 3,94-3,99 (m, Không đối xứng-H), 3,53-3,66 (m, NHCH_2CH_2), 2,90 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,58-1,90 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,93 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 53: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (58)

Hợp chất 5 (0,55g, 2,53mmol), NMM (0,69ml, 6,31mmol), IBCF (0,43ml, 3,28mmol), và hợp chất 19 (0,80g, 2,65mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 58, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (1,05g, 89%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,20$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 7,67 (s, ArH), 7,41 (dd, $J = 8,1\text{Hz}$, 63,6Hz, ArH), 6,36 (s, C(O)NH), 5,05-5,07 (m, Boc-NH), 4,00-4,05 (m, Không đối xứng-H), 3,45-3,66 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,50-1,83 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,28-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 54: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-

[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)carbamate (59)

Hợp chất 6 (0,76g, 3,16mmol), NMM (0,87ml, 7,89mmol), IBCF (0,53ml, 4,10mmol), và hợp chất 19 (1,00g, 3,31mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 59, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)carbamate (1,34g, 89%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,13$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,87 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH, C(O)NH), 7,80 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, ArH), 7,66 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 6,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, Boc-NH), 3,83 (q, $J = 5,6\text{Hz}$, 8,4Hz, Không đối xứng-H), 3,24-3,43 (m, NHCH_2CH_2), 2,77 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,37-1,52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,15-1,20 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 55: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbamate (60)

Hợp chất 4 (0,49g, 2,40mmol), NMM (0,66ml, 6,00mmol), IBCF (0,41ml, 3,12mmol), và hợp chất 20 (0,80g, 2,52mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 60, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbamate (0,94g, 84%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,14$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,68-7,73 (m, ArH), 7,51-7,62 (m, ArH), 7,29-7,33 (m, ArH), 6,17 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, C(O)NH), 5,01 (s, NH), 3,95-3,98 (m, Không đối xứng-H), 3,51-3,67 (m, NHCH_2CH_2), 2,87-2,92 (m, NHCH_2CH_2), 1,56-1,92 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,93 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 56: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbamate (61)

Hợp chất 5 (0,33g, 1,50mmol), NMM (0,41ml, 3,75mmol), IBCF (0,25ml, 1,95mmol), và hợp chất 20 (0,50g, 1,57mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 61, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-

biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbamate (0,70g, 98%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,12$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,88 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, C(O)NH), 7,74-7,77 (m, ArH), 7,59 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,32 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 6,74 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, Boc-NH), 4,86 (q, $J = 5,6\text{Hz}$, 8,2Hz, Không đối xứng-H), 3,26-3,40 (m, NHCH_2CH_2), 2,76 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,37-1,52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,17-1,25 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,81 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 57: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)hexan-2-yl)carbamate (62)

Hợp chất 6 (0,50g, 2,18mmol), NMM (0,60ml, 5,45mmol), IBCF (0,37ml, 2,83mmol), và hợp chất 20 (0,72g, 2,29mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 62, (R)/(S)-tert-butyl (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)hexan-2-yl)carbamate (0,95g, 88%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,13$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,70-7,73 (m, ArH), 7,57 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,32 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 6,15 (s, C(O)NH), 4,95 (s, Boc-NH), 4,00 (q, $J = 6,4\text{Hz}$, 7,2Hz, Không đối xứng-H), 3,53-3,65 (m, NHCH_2CH_2), 2,90 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 1,52-1,85 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (s, Boc), 1,31-1,34 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 58: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamate (63)

Hợp chất 5 (0,50g, 2,29mmol), NMM (0,70ml, 6,40mmol), IBCF (0,39ml, 2,97mmol), và hợp chất 21 (0,80g, 2,40mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 63, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)carbamate (0,97g, 98%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,10$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,46 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, ArH), 7,33-7,38 (m, ArH), 7,17-7,27

(m, ArH), 6,11 (s, C(O)NH), 4,92 (s, Boc-NH), 3,96-4,01 (m, Không đối xứng-H), 3,47-3,63 (m, NHCH₂CH₂), 2,85 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 1,48-1,82 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,90 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 59: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)(metyl)carbammat (64)

Hợp chất 7 (0,82g, 3,78mmol), NMM (1,04ml, 9,44mmol), IBCF (0,64ml, 4,91mmol), và hợp chất 18 (1,20g, 3,97mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 64, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)(metyl)carbammat (1,38g, 79%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,22$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7,66 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,49-7,53 (m, ArH), 7,41 (dd, $J = 2,1\text{Hz}$, 6,3Hz, ArH), 7,27-7,29 (m ArH), 6,26 (s, C(O)NH), 4,44 (s, Không đối xứng-H), 3,55-3,64 (m, NHCH₂CH₂), 2,87 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,70 (s, NCH₃), 1,61-1,98 (m, CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 0,88 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 60: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(metyl)carbammat (65)

Hợp chất 8 (0,35g, 1,51mmol), NMM (0,33ml, 3,03mmol), IBCF (0,26ml, 1,97mmol), và hợp chất 18 (0,48g, 1,59mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 65, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxopentan-2-yl)(metyl)carbammat (0,69g, 95%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,33$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7,46-7,64 (m, ArH), 7,35-7,40 (m, ArH), 7,25-7,27 (m, ArH), 5,95-6,25 (m, C(O)NH), 4,51 (s, Không đối xứng-H), 3,53-3,60 (m, NHCH₂CH₂), 2,84 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,67 (s, NCH₃), 1,57-1,90 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,42 (s, Boc), 1,22-1,32 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,95 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 61: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)(metyl)carbammat (66)

Hợp chất 9 (0,29g, 1,20mmol), NMM (0,33ml, 2,99mmol), IBCF (0,20ml, 0,16mmol), và hợp chất 18 (0,38g, 1,26mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 66, (R)/(S)-tert-butyl (1-((2-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)-1-oxohexan-2-yl)(metyl)carbammat (0,60g, 97%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,30$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 7,89 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, ArH, C(O)NH), 7,62-7,71 (m, ArH), 7,30 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 4,27-4,47 (m, Không đối xứng-H), 3,32-3,35 (m, NHCH₂CH₂), 2,77 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,67 (s, NCH₃), 1,53-1,71 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,84 (s, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 62: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbammat (67)

Hợp chất 7 (0,62g, 2,84mmol), NMM (0,87ml, 7,95mmol), IBCF (0,48ml, 3,69mmol), và hợp chất 19 (0,90g, 2,98mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 67, (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)butan-2-yl)carbammat (0,89g, 67%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,15$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7,70 (t, $J = 9,7\text{Hz}$, ArH), 7,56 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, ArH), 7,28-7,32 (m, ArH), 5,94-6,22 (m, C(O)NH), 4,45 (s, Không đối xứng-H), 3,57-3,64 (m, NHCH₂CH₂), 2,89 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,70 (s, NCH₃), 1,61-1,99 (m, CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 0,89 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 63: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (68)

Hợp chất 8 (0,58g, 2,53mmol), NMM (0,69ml, 6,31mmol), IBCF (0,43ml, 3,28mmol), và hợp chất 19 (0,80g, 2,65mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 68, (R)/(S)-tert-butyl methyl (1-oxo-1((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (1,19g, 98%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,26$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 7,64-7,70 (m, ArH), 7,41 (dd, $J = 8,1\text{Hz}$, 67,4Hz, ArH), 5,95-6,21 (s, C(O)NH), 4,52 (s, Không đối xứng-H), 3,54-3,63 (m, NHCH_2CH_2), 2,86 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,55-1,91 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,23-1,27 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,88-0,95 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 64: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl((1-oxo-1((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)amino)hexan-2-yl)carbamate (69)

Hợp chất 9 (0,70g, 2,84mmol), NMM (0,87ml, 7,95mmol), IBCF (0,48ml, 3,69mmol), và hợp chất 19 (0,90g, 2,98mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 69, (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-((2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)amino)hexan-2-yl)carbamate (0,88g, 63%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,32$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 7,87 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH, C(O)NH), 7,80 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,66 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,33 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 4,27-4,47 (m, Không đối xứng-H), 3,32-3,33 (m, NHCH_2CH_2), 2,78 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,66 (s, NCH_3), 1,53-1,71 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,84-0,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 65: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)amino)butan-2-yl)carbamate (70)

Hợp chất 7 (0,65g, 3,00mmol), NMM (0,92ml, 8,99mmol), IBCF (0,51ml, 3,90mmol), và hợp chất 20 (1,00g, 3,15mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 70, (R)/(S)-tert-butyl methyl (1-oxo-1-((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)amino)butan-2-yl)carbamate (1,00g, 69%) ở dạng dầu.

$R_f = 0,19$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7,51-7,70 (m, ArH), 7,29 (t, $J = 3,7\text{Hz}$, ArH), 5,98-6,26 (m, C(O)NH), 4,45 (s, Không đối xứng-H), 3,59-3,60 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (s,

NHCH₂CH₂), 2,70 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, NCH₃), 1,62-2,07 (m, CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 0,90 (m, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 66: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (71)

Hợp chất 8 (0,25g, 1,08mmol), NMM (0,30ml, 2,69mmol), IBCF (0,18ml, 1,40mmol), và hợp chất 20 (0,36g, 1,13mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 71, (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)pentan-2-yl)carbammat (0,32g, 60%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) 7,89 (s, C(O)NH), 7,76 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,59 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,30 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, ArH), 4,30-4,49 (m, Không đối xứng-H), 3,28-3,40 (m, NHCH₂CH₂), 2,77 (s, NHCH₂CH₂), 2,66 (s, NCH₃), 1,53-1,90 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,39 (s, Boc), 1,16-1,23 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,88-0,89 (m, CH₂CH₂CH₃)

Ví dụ điều chế 67: Điều chế hợp chất (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (72)

Hợp chất 9 (0,74g, 3,00mmol), NMM (0,92ml, 8,99mmol), IBCF (0,51ml, 3,90mmol), và hợp chất 20 (1,00g, 3,15mmol) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng e để tổng hợp hợp chất 72, (R)/(S)-tert-butyl methyl(1-oxo-1-((2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)amino)hexan-2-yl)carbammat (0,92g, 60%) ở dạng dầu..

$R_f = 0,29$ (EtOAc 1 : n-hexan 3);

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) 7,88 (s, C(O)NH), 7,74-7,77 (m, ArH), 7,59 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 7,30 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 4,28-4,47 (m, Không đối xứng-H), 3,30-3,34 (m, NHCH₂CH₂), 2,77 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,66 (s, NCH₃), 1,53-1,72 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,29 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,84-0,90 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 68: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)butanamit hydroclorua (73)

Hợp chất 54 (0,66g, 1,47mmol) và HCl 4,0M (2,20ml, 8,81mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 73, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit hydroclorua (0,52g, 91%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,66 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, C(O)NH), 8,23 (s, NH_3), 7,92 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,67 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,31-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,79-2,83 (m, NHCH_2CH_2), 1,67-1,74 (m, CH_2CH_3), 0,79 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 69: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit hydroclorua (74)

Hợp chất 55 (0,95g, 2,04mmol) và HCl 4,0M (3,06ml, 12,2mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 74, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit hydroclorua (0,66g, 80%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,82 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, C(O)NH), 8,34 (s, NH_3), 7,64-7,90 (m, ArH), 7,35-7,38 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,73 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,29-3,57 (m, NHCH_2CH_2), 2,82-2,85 (m, NHCH_2CH_2), 1,60-1,67 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14-1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 70: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit hydroclorua (75)

Hợp chất 56 (0,75g, 1,56mmol) và HCl 4,0M (2,35ml, 9,39mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 75, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit hydroclorua (0,60g, 92%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,60 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, C(O)NH), 8,18 (s, NH₃), 7,91 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 3,66 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,28-3,58 (m, NHCH₂CH₂), 2,81-2,85 (m, NHCH₂CH₂), 1,59-1,64 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,14-1,23 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,79 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 71: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)butanamit hydroclorua (76)

Hợp chất 57 (0,90g, 2,00mmol) và HCl 4,0M (3,00ml, 12,0mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 76, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)butanamit hydroclorua (0,75g, 96%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,62 (s, C(O)NH), 8,17 (s, NH₃), 7,88 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,68 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 7,38 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,66 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,30-3,57 (m, NHCH₂CH₂), 2,82 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 1,67-1,74 (m, CH₂CH₃), 0,79 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 72: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (77)

Hợp chất 58 (1,03g, 2,22mmol) và HCl 4,0M (5,56ml, 22,2mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 77, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (0,75g, 85%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 8,81 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, C(O)NH), 8,35 (s, NH₃), 7,84 (dd, $J = 8,2\text{Hz}$, 15,7Hz, ArH), 7,54 (dd, $J = 8,1\text{Hz}$, 73,4Hz, ArH), 3,71-3,75 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,30-3,60 (m, NH₂CH₂CH₂), 2,85 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 1,61-1,68 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,15-1,22 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 73: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-

biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (78)

Hợp chất 59 (1,32g, 2,76mmol) và HCl 4,0M (4,14ml, 16,6mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 78, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (0,82g, 72%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,69 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, C(O)NH), 8,26 (s, NH_3), 7,88 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,81 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 7,68 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,39 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 3,69 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,29-3,59 (m, NHCH_2CH_2), 2,80-2,89 (m, NHCH_2CH_2), 1,61-1,67 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14-1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,79 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 74: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)butanamit hydroclorua (79)

Hợp chất 60 (0,91g, 1,95mmol) và HCl 4,0M (2,92ml, 11,7mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 79, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)butanamit hydroclorua (0,43g, 54%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,67 (s, C(O)NH), 8,24 (s, NH_3), 7,35-7,89 (m, ArH), 3,67 (d, $J = 4,3\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,30-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,80-2,85 (m, NHCH_2CH_2), 1,68-1,75 (m, CH_2CH_3), 0,80 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 75: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (80)

Hợp chất 61 (0,70g, 1,45mmol) và HCl 4,0M (2,18ml, 8,70mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 80, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (0,55g, 91%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,71 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, C(O)NH), 8,28 (s, NH₃), 7,77 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, ArH), 7,62 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,35-7,45 (m, ArH), 3,70 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,28-3,57 (m, NHCH₂CH₂), 2,80-2,86 (m, NHCH₂CH₂), 1,61-1,65 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,13-1,24 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 76: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (81)

Hợp chất 62 (0,79g, 1,59mmol) và HCl 4,0M (2,38ml, 9,54mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 81, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (0,62g, 91%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,66 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, C(O)NH), 8,23 (s, NH₃), 7,88 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 3,68 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,29-3,59 (m, NHCH₂CH₂), 2,81-2,87 (m, NHCH₂CH₂), 1,60-1,66 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,13-1,23 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,79 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 77: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (82)

Hợp chất 62 (0,94g, 2,17mmol) và HCl 4,0M (3,26ml, 13,0mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 82, (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (0,68g, 85%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,55 (s, C(O)NH), 8,10 (s, NH₃), 7,72-7,77 (m, ArH), 7,62 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,50-7,53 (m, ArH), 7,33 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,65 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,29-3,57 (m, NHCH₂CH₂), 2,78-2,84 (m, NHCH₂CH₂), 1,58 (q, $J =$

6,9Hz, 8,8Hz, CH₂CH₂CH₃), 1,14-1,20 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 78: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminobutanamit hydroclorua (83)

Hợp chất 64 (1,31g, 2,81mmol) và HCl 4,0M (4,20ml, 16,9mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 83, (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminobutanamit hydroclorua (1,07g, 94%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8,79 (s, C(O)NH, NH₂), 7,92 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,59 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,39-3,53 (m, NHCH₂CH₂), 2,83 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,38 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, NCH₃), 1,68-1,80 (m, CH₂CH₃), 0,77 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 79: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (84)

Hợp chất 65 (0,65g, 1,36mmol) và HCl 4,0M (2,03ml, 8,13mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 84, (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (0,33g, 57%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) 9,26 (s, NH₂), 8,96 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, C(O)NH), 7,90-7,91 (m, ArH), 7,64-7,71 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,64-3,68 (m, Không đối xứng-H), 3,42-3,56 (m, NHCH₂CH₂), 2,84 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH₂CH₂), 2,35 (s, NCH₃), 1,60-1,77 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,09-1,16 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, CH₂CH₂CH₃).

Ví dụ điều chế 80: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (85)

Hợp chất 66 (0,57g, 1,16mmol) và HCl 4,0M (1,74ml, 6,95mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 85, (R)/(S)-N-(2-

(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (0,38g, 75%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,70-9,36 (s, NH_2), 8,80 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,91 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 3,55 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, Không đối xứng-H), 3,38-3,52 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,35 (s, NCH_3), 1,60-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05-1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 81: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (86)

Hợp chất 67 (0,86g, 1,84mmol) và HCl 4,0M (2,77ml, 11,1mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 86, (R)/(S)-2-(metylaminohexanamit hydroclorua (0,65g, 88%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,04 (s, NH_2), 8,79 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,87 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 7,80 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 3,59 (t, $J = 2,5\text{Hz}$, 4,9Hz, Không đối xứng-H), 3,40-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,67-1,85 (m, CH_2CH_3), 0,77 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 82: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (87)

Hợp chất 68 (1,17g, 2,45mmol) và HCl 4,0M (3,67ml, 14,7mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 87, (R)/(S)-2-(metylaminopentanamit hydroclorua (81%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,93-9,79 (m, NH_2), 9,04 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$),

7,84 (dd, $J = 8,3\text{Hz}$, $15,1\text{Hz}$, ArH), 7,54 (dd, $J = 8,0\text{Hz}$, $73,4\text{Hz}$, ArH), 3,68-3,72 (m, Không đối xứng-H), 3,42-3,58 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,64-1,82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,81 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 83: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit hydroclorua (88)

Hợp chất 69 (0,85g, 1,72mmol) và HCl 4,0M (2,60ml, 10,3mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 88, (R)/(S)-2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit hydroclorua (0,53g, 71%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,75 (t, $J = 5,4\text{Hz}$, C(O)NH), 7,87 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,38 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 3,57-3,61 (m, Không đối xứng-H), 3,40-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,60-1,75 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,06-1,24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 84: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit hydroclorua (89)

Hợp chất 70 (0,97g, 2,01mmol) và HCl 4,0M (3,00ml, 12,1mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 89, (R)/(S)-2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit hydroclorua (0,73g, 88%) ở dạng bột màu vàng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,77 (s, C(O)NH), 7,77 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, ArH), 7,61 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,57-3,60 (m, Không đối xứng-H), 3,39-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,82 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,67-1,83 (m, CH_2CH_3), 0,77 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, CH_2CH_3).

Ví dụ điều chế 85: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(methylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (90)

Hợp chất 71 (0,83g, 1,67mmol) và HCl 4,0M (2,51ml, 10,0mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 90, (R)/(S)-2-(methylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pentanamit hydroclorua (0,40g, 61%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

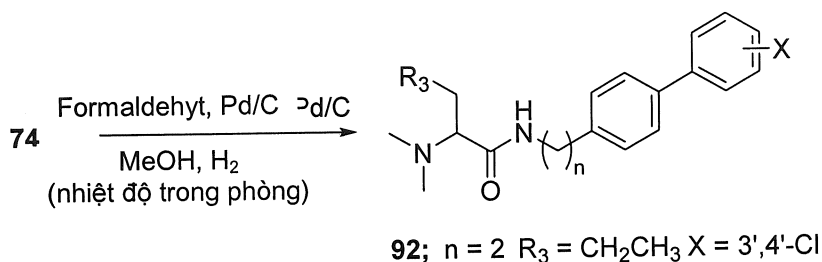
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,85-9,19 (m, NH_2), 8,75 (s, C(O)NH), 7,76 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, ArH), 7,61 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, ArH), 7,35 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, ArH), 3,60 (s, Không đối xứng-H), 3,40-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,5\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,60-1,66 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,17 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ví dụ điều chế 86: Điều chế hợp chất (R)/(S)-2-(methylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (91)

Hợp chất 72 (0,89g, 1,74mmol) và HCl 4,0M (2,61ml, 10,4mmol trong dioxan) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng f để tổng hợp hợp chất 91, (R)/(S)-2-(methylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)hexanamit hydroclorua (0,66g, 86%) ở dạng bột màu trắng.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: axeton 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,95 (s, NH_2), 8,72 (s, C(O)NH), 7,76 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, ArH), 7,61 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,44 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,57-3,60 (m, Không đối xứng-H), 3,29-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,59-1,74 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,08-1,24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ví dụ điều chế 87: Điều chế hợp chất (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(dimetylaminopentanamit (92)

Hợp chất 74 (1,0 đương lượng), trietylamin (6,0 đương lượng), formaldehyt (1,05 đương lượng), và chất xúc tác paladi (0,2 đương lượng) được cho phản ứng bằng cách sử dụng Sơ đồ phản ứng g để tổng hợp hợp chất 92, (R)/(S)-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(dimetylaminopentanamit.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8,96 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, C(O)NH), 7,90-7,91 (m, ArH), 7,64-7,71 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 3,64-3,68 (m, Không đối xứng-H), 3,42-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,82-2,85 (m, NHCH_2CH_2), 2,35 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,60-1,77 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,16 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

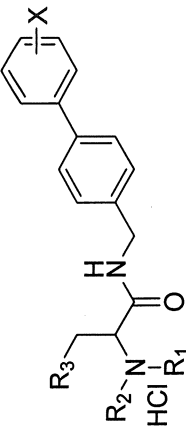
Các ví dụ

Ví dụ 1: Phân tích hoạt tính chống nấm đối với nấm gây bệnh ở người

Thử nghiệm tính mẫn cảm chống nấm *in vitro* được thực hiện theo Hướng dẫn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng thí nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) Mỹ để xác định mức độ hoạt tính chống nấm của các hợp chất được tổng hợp trong các ví dụ điều chế đối với nấm gây bệnh cơ hội. Trong ví dụ của sáng chế, nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitory concentration: MIC) mà khi đó các hợp chất có thể ức chế sự phát triển của nấm đối với nấm gây bệnh *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, và *Aspergillus fumigatus* được xác định, và được thể hiện trong Bảng 1. Giá trị MIC ($\mu\text{g/ml}$) được thể hiện dưới dạng khoảng giá trị. Cụ thể, các loài *Candida* và *Cryptococcus neoformans* được ủ trong môi trường dạng rắn là thạch dextroza Sabouraud (Sabouraud dextrose agar: SDA) (Sigma-Aldrich) trong thời gian 24 và 48 giờ tương ứng để thu được các khuẩn lạc đơn. Các khuẩn lạc đơn thu được được tạo hỗn dịch trong nước

muối sinh lý 0,85% để tạo ra hỗn dịch tế bào nấm (từ 1 đến 5×10^6 tế bào/ml). Các tế bào nấm được pha loãng theo tỷ lệ 2000 lần trong môi trường canh thang RPMI1640 (Sigma-Aldrich) được cấy lên các đĩa có 96 lỗ (từ 5×10^2 đến $2,5 \times 10^3$ tế bào/ml, 195 μ l/lỗ). Các hệ pha loãng theo bậc hai lần (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, và 0,5 μ g/ml) của các hợp chất được điều chế bằng cách pha loãng các hợp chất được tổng hợp theo các ví dụ điều chế trên đây. Sau đó, cho thêm 5 μ l từ mỗi hệ pha loãng vào lỗ của đĩa có 96 lỗ chứa hỗn dịch tế bào nấm để tạo ra 200 μ l hỗn dịch cuối trong mỗi lỗ. Loài *Candida* và *C. neoformans* đã xử lý bằng hợp chất được ủ ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 48 giờ và 72 giờ tương ứng, và sau đó nồng độ MIC được xác định bằng cách quan sát đáy của đĩa có 96 lỗ bằng mắt thường để khẳng định xem nấm có phát triển và sinh trưởng hay không. Để làm đối chứng dương, amphotericin B (AMB), là chất có độc tính cao với cơ thể người nhưng đã được biết là chất chống nấm làm đại diện, được sử dụng. Kết quả được thể hiện trong các Bảng từ 1 đến 3.

Bảng 2

								
Ví dụ điều chế # (hợp chất #)	R ₁	R ₂	R ₃	X	MIC (µg/ml)			
					<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>
40 (45)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
41 (46)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	2~8	2~8	2~8
42 (47)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
43 (48)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
44 (49)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
45 (50)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
46 (51)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
47 (52)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
48 (53)	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32

Bảng 3

Ví dụ điều chế # (hợp chất #)	R ₁	R ₂	R ₃	X	MIC (µg/ml)			
					<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>
68 (73)	H	H	CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
69 (74)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
70 (75)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
71 (76)	H	H	CH ₃	4-CF ₃	8~32	16~64	8~32	8~32
72 (77)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
73 (78)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
74 (79)	H	H	CH ₃	4-OCF ₃	8~32	8~32	8~32	8~32
75 (80)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
76 (81)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	2~8	2~8	2~8
77 (82)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-F	4~16	4~16	4~16	4~16
78 (83)	H	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
79 (84)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~1	4~1	4~1
80 (85)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
81 (86)	H	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	8~32	16~64	16~64	16~64
82 (87)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16

83 (88)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
84 (89)	H	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	8~32	8~32	8~32	8~32
85 (90)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
86 (91)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
87 (92)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4~16	8~32	8~32	8~32
ABM					0,25	0,25	0,5	1

Ví dụ 2: Phân tích hoạt tính chống nấm của hợp chất 74

Để đánh giá hoạt tính chống nấm của hợp chất 74, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) có khả năng ức chế sự phát triển của nấm được xác định theo của hướng dẫn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng thí nghiệm (CLSI). Các tế bào nấm được phết lên môi trường dạng rắn YPD (Sigma-Aldrich) và sau đó được chia thành các phần phân ước vào các lỗ của đĩa có 96 lỗ ($2,5 \times 10^3$ vi hạt dính/ml đối với các loài *T. rubrum* và *T. mentagrophytes* hoặc $2,5 \times 10^3$ cfu/ml đối với loài *Candida albicans*, *Candida glabrata* và *Cryptococcus neoformans*, 195µl/lỗ). Các hệ pha loãng theo bậc hai lần của hợp chất 74, có nồng độ nằm trong khoảng từ 128 đến 0,5µg/ml (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 và 0,5 µg/ml), được điều chế. Tiếp theo, cho thêm 5µl từ mỗi hệ pha loãng của hợp chất 74 vào lỗ của đĩa có 96 lỗ chứa các tế bào nấm để thu được hỗn dịch cuối với lượng 200µl/lỗ. Các tế bào nấm đã xử lý bằng hợp chất được ủ trong tủ áp ở nhiệt độ 35°C trong 48 giờ (loài *Candida*) và trong 72 giờ (loài *C. neoformans* và *Trichophyton*), tương ứng. Sau khi ủ, nồng độ MIC (µg/ml) được xác định bằng cách quan sát phần đáy của đĩa có 96 lỗ bằng mắt thường để phát hiện sự phát triển của nấm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Nấm đích	MIC (µg/ml)
<i>T. rubrum</i> (KCCM60443)	1 ~ 4
<i>T. rubrum</i> (KCCM60450)	2 ~ 4
<i>T. mentagrophytes</i> (KCCM60449)	2 ~ 8
<i>C. albicans</i> ATCC90028 (kiểu đại), n=30	2 ~ 4
<i>C. albicans</i> 12-99 (thể đột biến)	2 ~ 8
<i>C. glabrata</i> , n=30	2 ~ 4
<i>C. tropicalis</i>	2 ~ 4
<i>C. neoformans</i> , n=10	2 ~ 4
<i>A. fumigatus</i>	2 ~ 8

Ví dụ 3: So sánh về hiệu quả tác dụng nhanh của hợp chất 74 với chất so sánh có bán trên thị trường

Để đánh giá hiệu quả tác dụng nhanh của hợp chất 74, sự phát triển của nấm *Candida albicans* được nghiên cứu bằng cách xử lý nấm *Candida albicans* bằng hợp chất 74 hoặc dược chất có bán trên thị trường là Efinaconazol, Tavaborol, Terbinafin, hoặc Xiclopirox ở cùng nồng độ trong cùng khoảng thời gian. Cụ thể, nấm *Candida albicans* được chuẩn bị với nồng độ $2,5 \times 10^3$ cfu/ml và chia thành các phần phân ước với lượng 195µl/lỗ vào các đĩa có 96 lỗ. Sau đó, các tế bào *Candida albicans* trong đĩa có 96 lỗ được xử lý bằng hợp chất 74 hoặc mỗi dược chất so sánh có bán trên thị trường (50 µg/ml hoặc 100 µg/ml) trong 30 phút tương ứng. Sau đó, các tế bào nấm đã xử lý bằng hợp chất 74 được cấy lên môi trường YPD (Sigma-Aldrich), và số lượng khuẩn lạc đơn đã phát triển được đếm. Các kết quả được thể hiện trên Fig.1. Như được thể hiện trên Fig.1, đã khẳng định được rằng hợp chất 74 có hiệu quả tác dụng nhanh rất tốt so với các dược chất cạnh tranh có bán trên thị trường.

Ví dụ 4: So sánh hiệu quả diệt nấm của hợp chất 74 với các dược chất cạnh tranh có bán trên thị trường

Để đánh giá hiệu quả diệt nấm của hợp chất 74, sự phát triển của nấm *T. rubrum* được nghiên cứu sau khi xử lý nấm *T. rubrum* bằng hợp chất 74 hoặc dược chất chống nấm có bán trên thị trường là Efinaconazol, Amorolfi, Terbinafin, Xiclopirox, hoặc Amphotericin B (với nồng độ bằng 0,5, 1, 2, 4, 8 hoặc 16 lần nồng độ MIC tương ứng của hợp chất 74 hoặc các dược chất chống nấm có bán trên thị trường) trong thời gian định trước. Cụ thể, các tế bào *T. rubrum* (6×10^3 cfu/ml) được chuẩn bị và chia thành các phần phân ước với lượng 195µl/lỗ vào các đĩa có 96 lỗ. Tiếp theo, cho thêm 5µl hợp chất 74 hoặc mỗi dược chất có bán trên thị trường khác vào lỗ của đĩa có 96 lỗ chứa các tế bào *T. rubrum* để tạo ra hỗn dịch cuối với lượng 200µl/lỗ. Sau khi cho thêm 0, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 hoặc 120 giờ, các tế bào nấm đã xử lý bằng hợp chất 74 hoặc dược chất chống nấm khác được phết lên môi

trường dạng rắn YPD, và sau đó đếm số lượng khuẩn lạc đơn đã phát triển. Các kết quả được thể hiện trên Fig.2. Như được thể hiện trên Fig.2, hợp chất 74 có hiệu quả diệt nấm ở nồng độ MIC, điều này gợi ý rằng hợp chất 74 có hiệu quả diệt nấm ở nồng độ thấp hơn so với các chất so sánh khác.

Ví dụ 5: So sánh hoạt tính phá vỡ màng sinh học của hợp chất 74 với các dược chất có bán trên thị trường

Hoạt tính phá vỡ màng sinh học của hợp chất 74 được nghiên cứu. Nấm *Candida albicans* được để cho tạo thành màng sinh học. Tiếp đó, hợp chất 74 hoặc dược chất có bán trên thị trường là Caspofungin, Amphotericin B hoặc Efinaconazole được bổ sung vào màng sinh học thu được với nồng độ tương ứng là 4, 8, 16 và 32 $\mu\text{g/ml}$ để đánh giá mức độ phá vỡ màng sinh học. Cụ thể, các tế bào nấm *Candida albicans* ($2,5 \times 10^3$ cfu/ml) được cấy lên đĩa có 96 lỗ và ủ trong 90 phút để tạo ra màng sinh học, và sau đó màng sinh học này được xử lý bằng hợp chất 74 hoặc mỗi dược chất so sánh trên đây, và sau đó sự phát triển của nấm *Candida albicans* được nghiên cứu trong 24 giờ sau khi xử lý. Các kết quả được thể hiện trên Fig.3. Như được thể hiện trên Fig.3, kết quả này gợi ý rằng hợp chất 74 theo sáng chế có hiệu quả ức chế sự phát triển đáng kể đối với nấm *Candida albicans* thông qua sự phá vỡ màng sinh học, đặc biệt là so với các dược chất so sánh có bán trên thị trường.

Ví dụ 6: Phân tích hoạt tính kháng khuẩn

Hoạt tính kháng khuẩn đối với vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm hoặc vi khuẩn kháng đa thuốc được đánh giá đối với các hợp chất của sáng chế. Thử nghiệm MIC được tiến hành theo hướng dẫn của CLSI. *E. coli*(-), *P. aeruginosa*(-), và *S. enterica*(-) được sử dụng làm vi khuẩn Gram âm, *B. cereus*(+), *B. subtilis*(+), *B. coagulans*(+), *L. monocytogenes*(+), *M. luteus*(+), *P. acnes*(+), *S. epidermidis*(+), và *S. aureus*(+) được sử dụng làm vi khuẩn Gram dương. Vi khuẩn kháng methicillin (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) được sử dụng làm vi khuẩn

kháng đa thuốc. Các tế bào vi khuẩn được ủ cho đến khi mật độ OD₆₀₀ của các khuẩn lạc đơn đạt mức 0,1. Các tế bào được pha loãng theo tỷ lệ 100 lần trong môi trường MHB lỏng (Sigma-Aldrich) được cấy lên các đĩa có 96 lỗ để thu được hỗn dịch với lượng 100µl/lỗ với mật độ OD₆₀₀ bằng 0,001. Tiếp đó, các hợp chất theo sáng chế được pha loãng theo bậc hai lần (64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, và 0,5 µg/ml) được cho thêm vào mỗi lỗ để tạo ra hỗn dịch cuối với lượng 200 µl/lỗ. Sau đó, các tế bào vi khuẩn được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ, và tiếp đó nồng độ MIC (µg/ml) được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường và phát hiện mật độ quang ở bước sóng 600nm (OD₆₀₀). Để làm đối chứng dương, Nofloxacin và Vancomycin được sử dụng. Các kết quả được thể hiện trong các Bảng từ 5 đến 8.

Bảng 5

Hợp chất	<i>B. cereus</i> (+)	<i>B. subtilis</i> (+)	<i>B. coagulans</i> (+)
74	16	8	2
84	32	16	8
51	32	16	4
75	16	8	2, 4
46	16	8	4
85	32	16	4
30	32	16	8
78	16	<4	<4
76	64	16	<4
81	16	4	<4
79	64	16	<4
31	<4	<4	<4
73	32	8	<4
86	64	32	<4
89	>64	16	<4
88	>64	32	<4
91	16	16	<4
29	8	<4	<4
33	16	8	<4
35	<4	<4	<4
34	8	<4	<4
Nofloxacin	1	<0,125	<0,125
Vancomycin	0,5	0,25	0,25

Bảng 6

Hợp chất	<i>E. coli</i> (-)	<i>S. aureus enterica</i> (-)
74	32	>32
84	>32	>32
51	>32	>32
75	32	>32
46	32	32
85	>32	>32
30	>32	>32
78	8	16
76	16	32
81	8	16
79	16	32
31	<4	8
73	8	16
86	32	64
89	16	32
88	8	>64
91	8	16
29	8	8
33	8	16
35	<4	64
34	8	32
Nofloxacin	<0,125	<0,125
Vancomycin	64	>64

Bảng 7

Hợp chất	<i>L. monocytogenes</i> (+)	<i>M. luteus</i> (+)	<i>P. acnes</i> (+)
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	8	16
30	16	8, 16	16
78	<4	8	>64
76	16	16	16
81	<4	<4	8
79	16	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	16	16
89	16	16	16
88	<4	>64	<4
91	<4	<4	<4
29	<4	<4	<4

33	<4	<4	<4
35	>64	<4	<4
34	<4	<4	<4
Nofloxacin	<0,125	<0,125	<0,125
Vancomycin	0,25	0,25	<0,125

Bảng 8

Hợp chất	<i>S. epidermidis</i> (+)	<i>S. aureus</i> (+)	MRSA
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	16	16
30	16	16	16
78	8	8	8
76	16	32	32
81	8	8	8
79	8	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	32	32
89	16	32	32
88	8	8	8
91	<4	8	8
29	<4	<4	<4
33	<4	8	<4
35	<4	8	<4
34	<4	<4	<4
Nofloxacin			0,5
Vancomycin			1

Ví dụ 7: Phân tích hoạt tính kháng viêm

Hiệu quả kháng viêm của các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng cách sử dụng các tế bào RAW264.7, các tế bào này được kích thích để tiết ra interleukin 6 (IL-6). Cụ thể, các tế bào RAW264.7 (thu được từ Ngân hàng dòng tế bào Hàn Quốc), đại thực bào của chuột, được cấy vào đĩa có 12 lỗ với mật độ 5×10^5 tế bào/lỗ và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian từ 16 đến 24 giờ. Các hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào chứa các tế bào RAW264.7 đã ủ như trên đây với nồng độ cuối bằng 0 hoặc 8 µg/ml, và sau đó được ủ ở nhiệt độ

37°C trong 1 giờ. Tiếp đó, lipopolysaccharit (LPS, Sigma-Aldrich, Mỹ) được bổ sung thêm vào môi trường với nồng độ cuối bằng 1 µg/ml, và môi trường này được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ để cảm ứng sự biểu hiện của IL-6. Sau đó, nồng độ IL-6 được sản sinh bởi các tế bào RAW264.7 được xác định bằng cách sử dụng kit ELISA (Komabiotek Inc. Hàn Quốc) theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 9. Trong Bảng 9, nồng độ IL6 được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm tương đối (%) giữa nồng độ IL6 được cảm ứng bởi LPS sau khi xử lý bằng hợp chất của sáng chế và nồng độ IL6 được cảm ứng bởi LPS khi không xử lý bằng hợp chất của sáng chế.

Bảng 9

Hợp chất số	Nồng độ IL-6 tương đối (%)
76	9,58
47	12
48	67
49	50
50	68
52	13
32	16
53	5
77	5
45	3
80	6
82	3
83	9
36	9
87	24

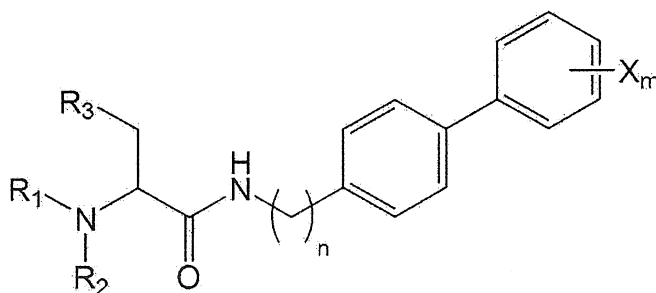
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới và ứng dụng của hợp chất này, có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm chống nấm và chế phẩm kháng khuẩn, và có thể được sử dụng để phát triển được phẩm dùng để phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm nấm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1 sau đây, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong công thức 1,

n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

mỗi nhóm R_1 , R_2 , và R_3 độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hydroxyl, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C_{1-7} alkyl được halogen hóa và nhóm C_{1-7} alkoxy được halogen hóa.

2. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó mỗi nhóm R_1 và R_2 độc lập là H hoặc metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, xyclobutyl, n-pentyl, xyclopentyl, n-hexyl hoặc xyclohexyl, và

R_3 là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl hoặc tert-butyl.

3. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó X là một hoặc hai nhóm thế bất kỳ giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl và triflometoxy.

4. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó X là p-flo, m-flo, p,m-diflo, p-clo, m-clo, p,m-diclo, p-triflometyl hoặc p-triflometoxy.

5. Hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là

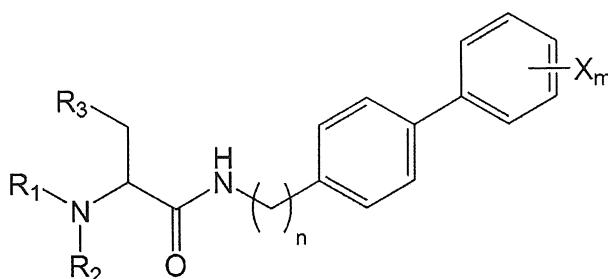
- 1) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanamit;
- 2) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit;
- 3) 2-amino-N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)hexanamit;
- 4) 2-amino-N-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)pentanamit;
- 5) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminobutanamit;
- 6) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminopentanamit;
- 7) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(metylaminohexanamit;
- 8) N-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(dimetylaminopentanamit;
- 9) 2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 10) 2-amino-N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 11) 2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 12) 2-amino-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 13) 2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;
- 14) 2-amino-N-((4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)hexanamit;
- 15) N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(metylaminopentanamit;
- 16) 2-(metylaminobutanamit)-N-((4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)pentanamit;

- 17) N-((3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2-(dimetylamino)pentanamit;
- 18) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 19) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 20) 2-amino-N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 21) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 22) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 23) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 24) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 25) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 26) 2-amino-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 27) 2-amino-N-(2-(3',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 28) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)butanamit;
- 29) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)pentanamit;
- 30) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(metylamino)hexanamit;
- 31) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 32) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 33) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit;
- 34) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)butanamit;
- 35) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)pentanamit;
- 36) 2-(metylamino)-N-(2-(4'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)hexanamit; hoặc
- 37) N-(2-(3',4'-diclo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-2-(dimetylamino)pentanamit.

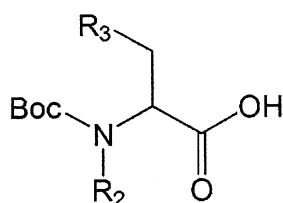
6. Phương pháp điều chế hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, phương pháp này bao gồm bước thứ nhất là tạo ra liên kết peptit bằng cách cho hợp chất dẫn xuất axit aminoalkanoic được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ butoxycarbonyl (Boc), có công thức 2 sau đây, phản ứng với hợp chất dẫn xuất biphenyl chứa nhóm amin bậc một, có công thức 3 sau đây; và

bước thứ hai là loại bỏ nhóm bảo vệ Boc bằng cách cho hợp chất thu được từ bước thứ nhất phản ứng với axit:

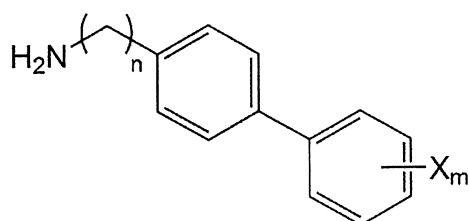
Công thức 1



Công thức 2



Công thức 3



trong các công thức này

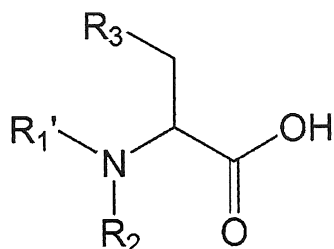
n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5,

mỗi nhóm R_1 , R_2 và R_3 độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxyl, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C₁₋₇ alkyl được halogen hóa và nhóm C₁₋₇ alkoxy được halogen hóa.

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó hợp chất dẫn xuất axit aminoalkanoic được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ Boc, có công thức 2 được điều chế bằng cách cho hợp chất dẫn xuất axit amin có công thức 4 sau đây phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat (Boc anhydrit):

Công thức 4



trong công thức này

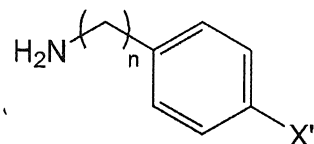
mỗi nhóm R_{1'}, R₂ và R₃ độc lập giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₇ alkyl, hydroxyl, halogen, C₁₋₇ alkyl được halogen hóa, C₁₋₇ alkyloxy và C₁₋₇ alkyloxy được halogen hóa.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó khi nhóm R₂ của hợp chất được điều chế cuối là alkyl, phương pháp này còn bao gồm bước alkyl hóa hợp chất này bằng cách cho hợp chất này phản ứng với haloalkan với sự có mặt của bazơ sau phản ứng trên đây.

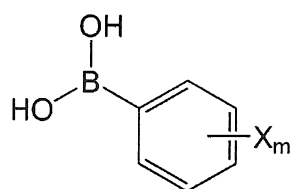
9. Phương pháp theo điểm 6, trong đó hợp chất dẫn xuất biphenyl chứa nhóm amin bậc một, có công thức 3 được điều chế bằng cách cho dẫn xuất C₀₋₂ alkylamin trong đó nhóm halophenyl ở một đầu được thế, có công thức 5 sau đây, phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat để đưa nhóm bảo vệ Boc vào nhóm amin, sau đó cho dẫn

xuất alkylamin tạo thành phản ứng với dẫn xuất axit phenylboronic có công thức 6 sau đây, và tiếp đó cho các chất phản ứng phản ứng với axit để loại bỏ nhóm bảo vệ Boc:

Công thức 5



Công thức 6



trong các công thức này,

X' là halogen, và

X là m nhóm thế (m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5) giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm nhóm halogen, nhóm C₁₋₇ alkyl được halogen hóa và nhóm C₁₋₇ alkoxy được halogen hóa.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó phản ứng với dẫn xuất axit phenylboronic đạt được bằng phản ứng tạo liên kết ngang bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại với sự có mặt của bazơ.

11. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bước thứ nhất đạt được bằng phản ứng liên kết anhydrit được thực hiện trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của N-metylmorpholin (NMM) và isobutyl cloroformat (IBCF).

12. Phương pháp theo điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thứ ba là tạo ra amin bậc hai bằng cách alkyl hóa amin sau bước thứ hai khi cả nhóm

R_1 và R_2 của hợp chất được điều chế cuối là alkyl.

13. Chế phẩm chống nấm chứa hoạt chất là hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

14. Dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm nấm, trong đó dược phẩm này chứa hoạt chất là hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng

16. Chế phẩm kháng khuẩn chứa hoạt chất là hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

17. Dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn, trong đó dược phẩm này chứa hoạt chất là hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

18. Dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh kháng viêm, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

1/2

Fig.1

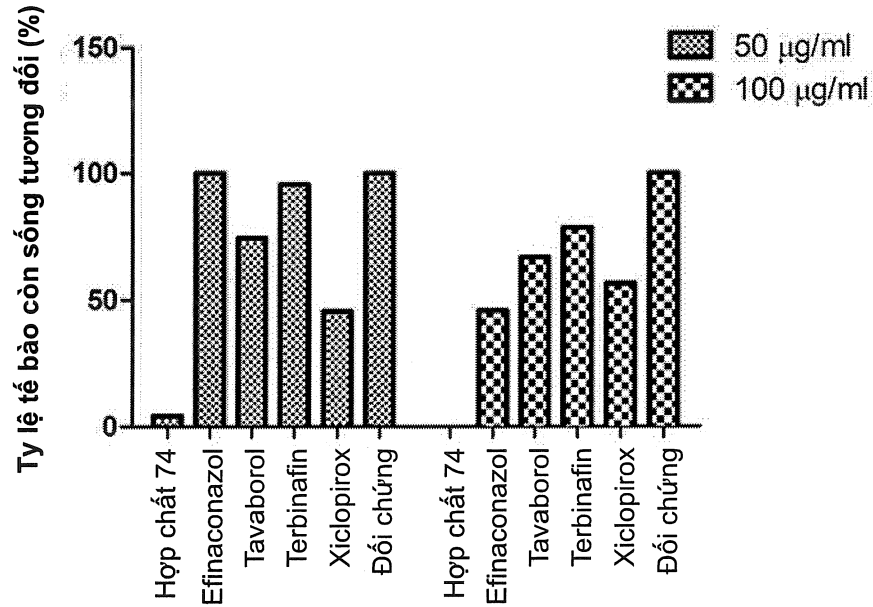
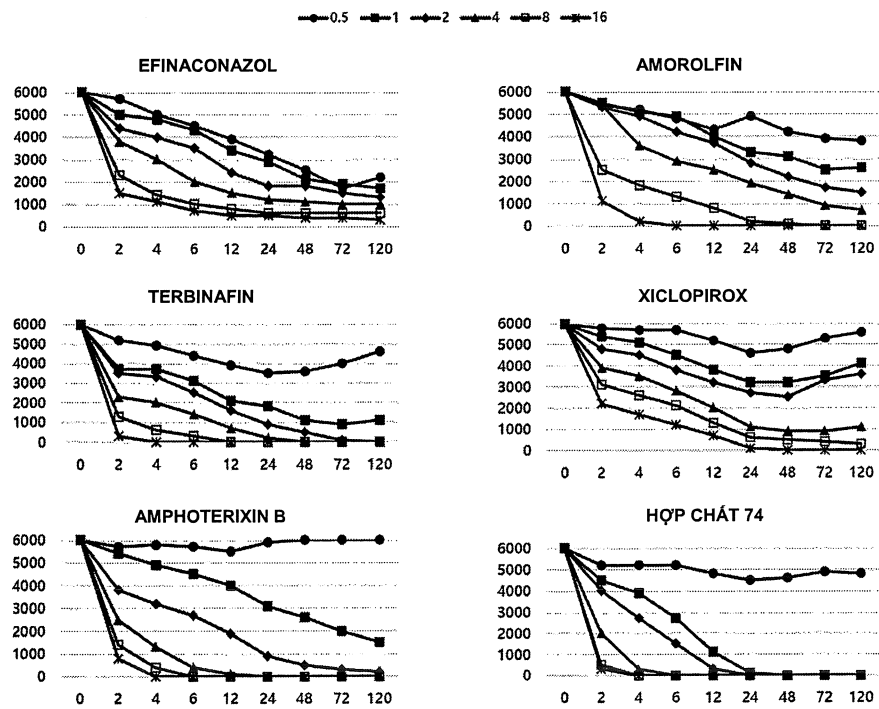


Fig.2

[1 = MIC đã biết của mỗi dược chất đối với *T. rubrum*]

2/2

Fig.3

