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

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

(11) **1-0045184**

(51)[2020.01] **A61K 31/4748**; A61P 1/16; A61P 11/00; A61P 13/12; A61P 25/00; A61P 29/00; A61P 3/00; A61P 35/00; A61P 43/00; A61P 7/06; A61P 9/00; C07D 471/18; C07D 491/22; C07D 498/18; C07D 498/22; A61K 31/5386

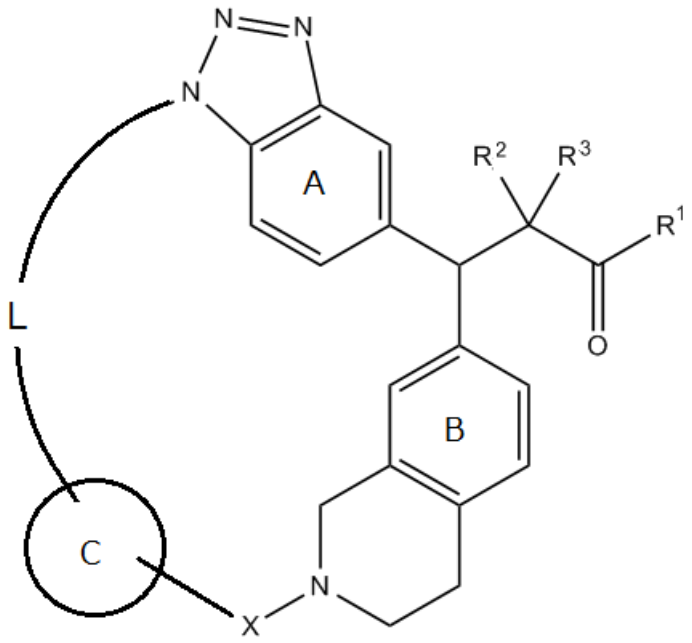
(13) **B**

(21) 1-2021-03334
(22) 04/12/2019
(86) PCT/JP2019/048593 04/12/2019
(87) WO 2020/116660 11/06/2020
(30) 2018-228234 05/12/2018 JP
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/08/2021 401A
(71) SCOHIA PHARMA, INC. (JP)
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2518555, Japan
(72) MATSUMOTO, Shigemitsu (JP); HARA, Ryoma (JP); NOGUCHI, Naoyoshi (JP); FUKUSHI, Hideto (JP); NIIDA, Ayumu (JP); SASAKI, Satoshi (JP); IKOMA, Minoru (JP); KOBAYASHI, Toshitake (JP); MAEKAWA, Tsuyoshi (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03334

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) sau đây:



(I)

trong đó mỗi ký hiệu trong công thức là như được mô tả trong bản mô tả

hoặc muối của chúng có hoạt tính hoạt hóa NRF2, và được kỳ vọng là hữu dụng để làm chất ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa, cụ thể là, bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư, hoặc loại tương tự. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất vòng lớn có hoạt tính hoạt hóa yếu tố 2 liên quan đến hồng cầu yếu tố nhân 2 (ở đây, có thể viết tắt là "NRF2") và được kỳ vọng là hữu dụng để điều trị bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa.

Tình trạng kĩ thuật của sáng chế

Ứng suất oxy hóa để chỉ tình trạng mà trong đó sự oxy hóa và sự chống oxy hóa nằm ngoài sự cân bằng và phản ứng oxy hóa quá mức ảnh hưởng bất lợi đến sinh vật, và rõ ràng là ứng suất oxy hóa có liên quan chặt chẽ đến nhiều mầm bệnh khác nhau. Cơ thể sống cung cấp cơ chế bảo vệ chống lại ứng suất oxy hóa, và NRF2 (yếu tố 2 liên quan đến hồng cầu yếu tố nhân 2) đóng vai trò trung tâm trong cơ chế này. Ở trạng thái này, NRF2 được liên kết với KEAP1 (protein liên kết với ECH giống Kelch 1) và nồng độ nội tế bào của nó được giữ thấp qua sự điều hòa suy biến bởi proteasom. Tuy nhiên, khi tiếp nhận loại ứng suất oxy hóa nào đó, NRF2 phân tách khỏi KEAP1, chuyển vị đến bên trong nhân, và liên kết với vùng phiên mã được gọi là ARE (yếu tố đáp ứng chất chống oxy hoá), nhờ đó cảm ứng sự biểu hiện gen của nhiều chất chống oxy hoá (sự hoạt hóa NRF2). Hệ thống NRF2-KEAP1 là cơ chế bảo vệ sinh học cho sự phản ứng nhanh chóng với ứng suất oxy hóa (Free Radical Biology and Medicine 2015 88: 362-372; Tài liệu phi sáng chế 1). Do đó, các chất hoạt hóa NRF2 được kỳ vọng là cung cấp hoạt tính chống oxy hóa mạnh bằng cách hoạt hóa hệ thống NRF2-KEAP1. Trong số các chất hoạt hóa NRF2, có một loại mà cải biến gốc Cys của KEAP1, và có loại khác mà ức chế sự tương tác protein-protein của NRF2-KEAP1, nhưng cả hai đã biết là đều hoạt hóa NRF2 (Med Res Rev. 2016 36(5): 924-63; Tài liệu phi sáng chế 2).

Các chất hoạt hóa NRF2 được tin là thể hiện tính hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị nhiều bệnh ứng suất oxy hóa. Cụ thể là, các ví dụ về các bệnh bao gồm bệnh gan (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) hoặc loại tương tự), bệnh ống

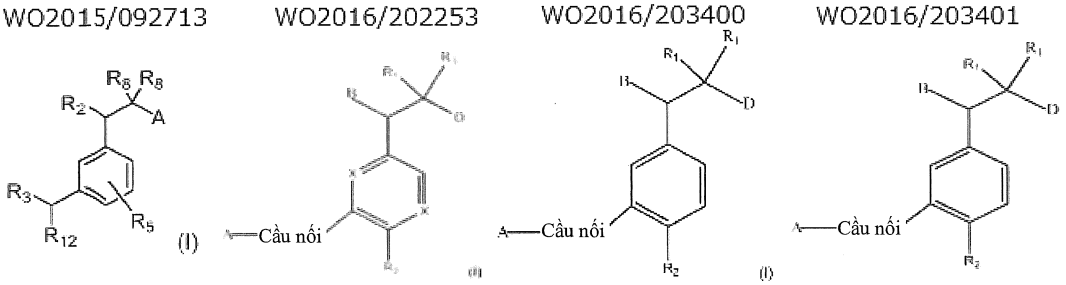
mật (chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC) hoặc loại tương tự), bệnh phổi (bệnh phổi tắc nghẽn (COPD) hoặc loại tương tự), bệnh thận (bệnh thận mạn tính (CKD), tổn thương thận cấp tính (AKI) hoặc loại tương tự), bệnh tim (bệnh suy tim, bệnh cao huyết áp động mạch phổi hoặc loại tương tự), bệnh hệ thần kinh trung ương (bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ hoặc loại tương tự), bệnh ti thể (chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể hoặc loại tương tự), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư và các bệnh tương tự (Clin Sci (Lond). 2015 129(12): 989-99; Tài liệu phi sáng chế 3).

Bardoxolon metyl (CDDO-Me), mà hoạt hóa NRF2 bằng cách biến đổi gốc Cys của KEAP1, thể hiện hiệu quả cải thiện chức năng thận ở thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn gồm các bệnh nhân CKD với bệnh tiểu đường typ 2; tuy nhiên, các tác dụng phụ nghiêm trọng, như làm xấu đi biến cố tim mạch và sự khởi phát bệnh suy tim, đã được khẳng định, và do đó, thử nghiệm lâm sàng phải dừng ở giai đoạn sớm (N Engl J Med. 2013 26; 369(26): 2492-2503; Tài liệu phi sáng chế 4). Các hợp chất phân tử thấp ức chế sự tương tác protein-protein của NRF2-KEAP1 được kỳ vọng là thể hiện tính hiệu quả đối với các bệnh ứng suất oxy hóa được mô tả trên đây bằng cách hoạt hóa NRF2 qua cơ chế khác với cơ chế của CDDO-Me.

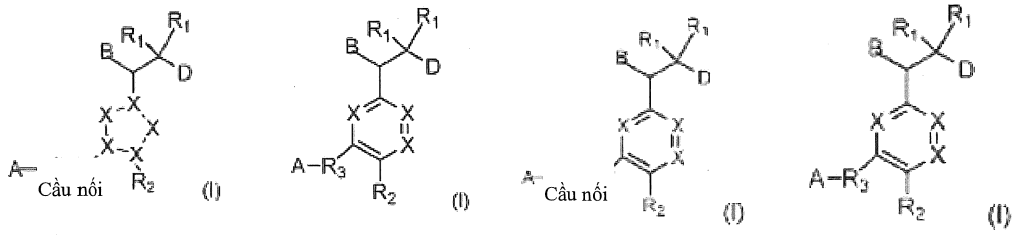
Cho tới nay, các hợp chất thuộc loại đơn vòng, loại được liên kết hai vòng và loại vòng dung hợp mà có hoạt tính điều hòa NRF2 là đã biết.

(1) Các hợp chất sau đây đã được biết đến là các hợp chất loại đơn vòng.

WO2015/092713 WO2016/202253 WO2016/203400 WO2016/203401

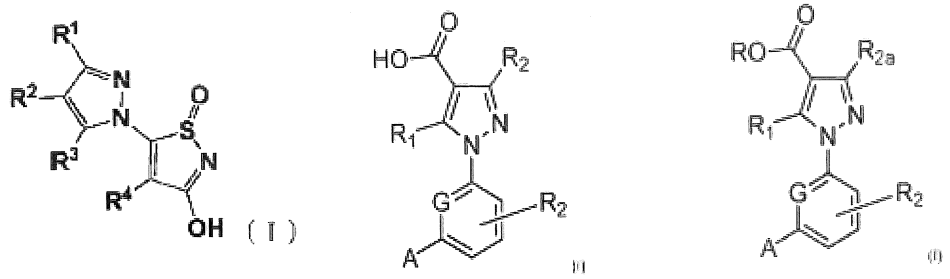


WO2018/109643 WO2018/109649 WO2018/109647 WO2018/109648

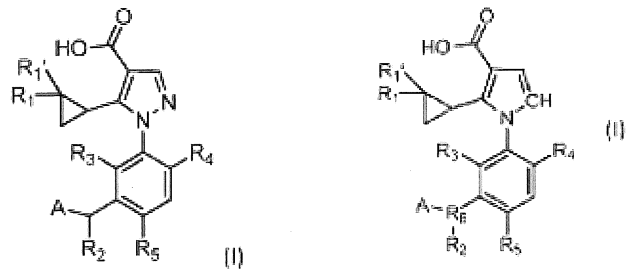


(2) Các hợp chất sau đây đã biết là các hợp chất loại được liên kết hai vòng.

WO2017/026516 WO2017/060855 WO2017/060854

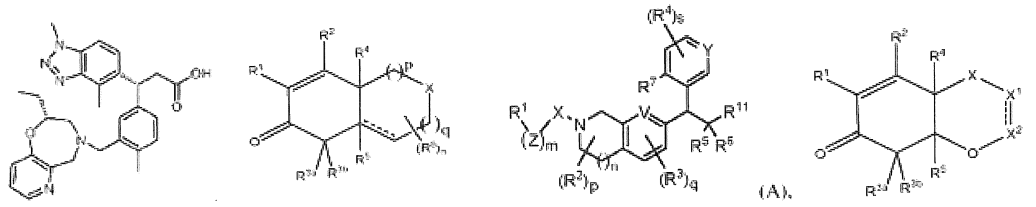


WO2018/109642 WO2018/109641



(3) Các hợp chất sau đây đã biết là các hợp chất loại vòng dung hợp.

WO2018/109646 WO2018/125880 WO2018/140876 WO2018/140738



(A).

(Đối với các kí hiệu trong các công thức, xem các công bố liên quan.)

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính hoạt hóa NRF2, có cấu trúc mới, và được kỳ vọng là hữu dụng làm chất ngăn ngừa hoặc trị liệu đối với các bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa, cụ thể là, bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), bệnh ống mật (chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC) hoặc loại tương tự), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư, hoặc loại tương tự.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

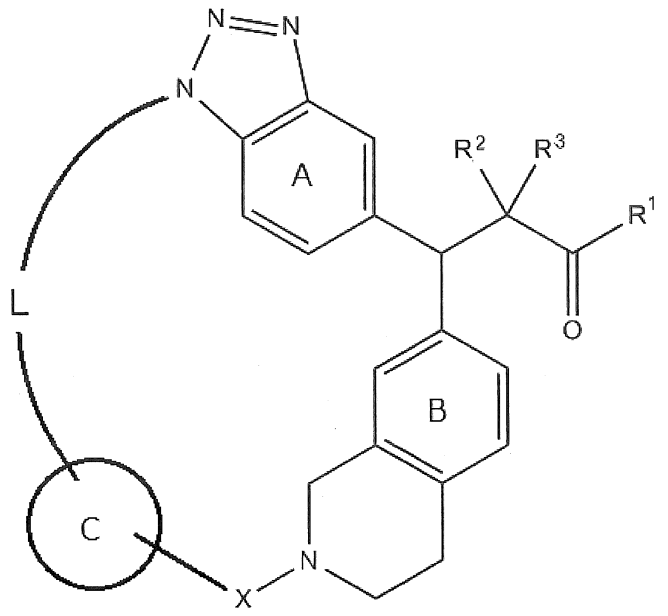
Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết các vấn đề được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất đơn vòng có công thức (I) sau đây có hoạt tính hoạt hóa NRF2, và do đó, được kỳ vọng là hữu dụng làm chất ngăn ngừa hoặc trị liệu đối với các bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa, cụ thể là, bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), bệnh ống mật (chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC) hoặc loại tương tự), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ,

bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư, hoặc loại tương tự, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Tức là, sáng chế là như sau:

<1>

Hợp chất có công thức (I) sau đây:



(I)

trong đó

R^1 là OH, ORy hoặc NHRy;

Ry là nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm vòng được thế tùy ý;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, hoặc R^2 và R^3 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

X là C(=O), SO_2 hoặc $CR^{x1}R^{x2}$;

R^{x1} và R^{x2}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng; và

L là C_{4-8} alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no, được thế tùy ý được chèn tùy ý bởi nguyên tử khác loại,

hoặc muối của chúng.

<2>

Hợp chất theo mục <1> trên đây hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

L là $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

trong đó * là điểm gắn vào vòng C;

n là số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

m là số nguyên từ 1 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

R^4 và R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^4 và R^5 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và nhiều R^4 hoặc nhiều R^5 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^4 hoặc R^5 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

R^6 và R^7 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^6 và R^7 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và khi m bằng 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^6 hoặc nhiều R^7 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^6 hoặc R^7 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

Y^1 và Y^2, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là liên kết, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, SO, SO_2 hoặc NR^8, miễn là khi Y^1 là liên kết, thì m bằng 1 hoặc 4; và

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, miễn là khi nhiều R^8 có mặt, thì nhiều R^8 có thể là giống hoặc khác nhau.

<3>

Hợp chất theo mục <1> hoặc <2> trên đây, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

L được chọn từ nhóm bao gồm các công thức sau đây:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; và

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

<4-1>

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <3> trên đây, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH hoặc ORy;

Ry là nhóm vòng được thế tùy ý;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung; và

vòng C là vòng benzen được thế tùy ý.

<4-2>

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <3> trên đây, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH hoặc ORy;

Ry là nhóm C_{1-6} alkyl;

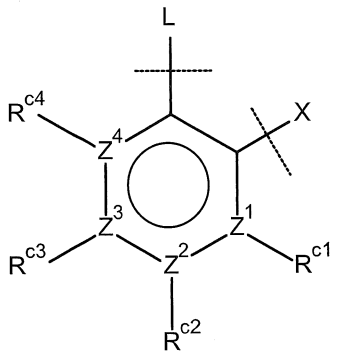
R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

X là C(=O);

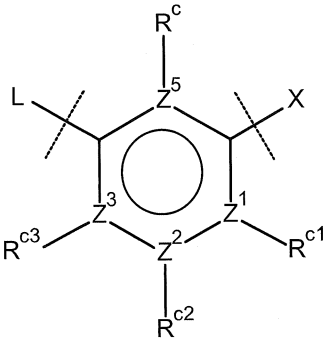
vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy);

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy); và

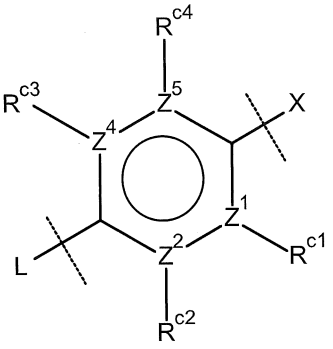
vòng C là nhóm có công thức sau đây:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 và Z^5, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

R^c là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; hoặc hai

nhóm liền kề trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} được nối cùng nhau tạo thành vòng được thế tùy ý, miễn là khi Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 hoặc Z^5 là nguyên tử nitơ, thì R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} hoặc R^{c4} không có mặt.

<5>

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <4> trên đây, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH;

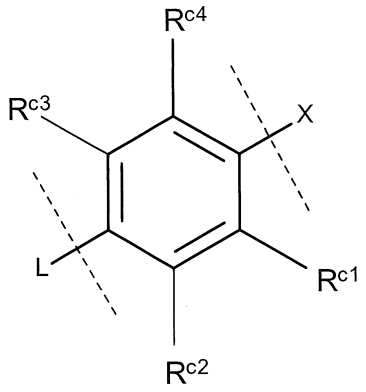
R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có nhóm thế bổ sung là nhóm C_{1-3} alkyl;

vòng B là vòng benzen mà không có nhóm thế bổ sung; và

vòng C là nhóm có công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử flo, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro; và

L là $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*, hoặc

-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*.

<6>

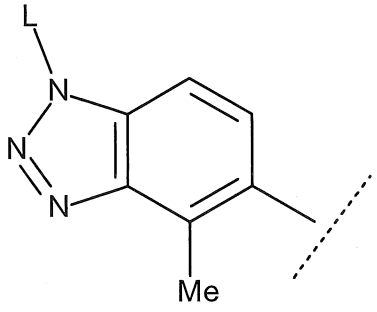
Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <5> trên đây, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

X là C(=O);

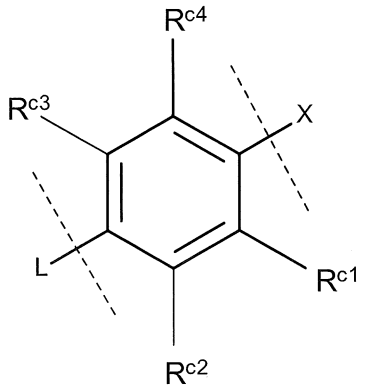
vòng A là cấu trúc con có công thức sau đây:



;

vòng B là vòng benzen mà không có nhóm thế bổ sung;

vòng C là nhóm có công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử clo, hoặc nhóm metyl, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro; và

L là $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

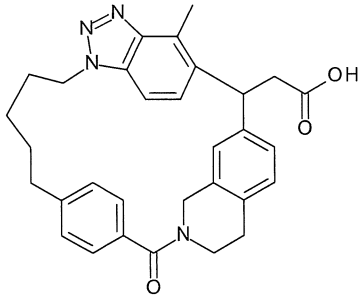
$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$, hoặc

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

<7>

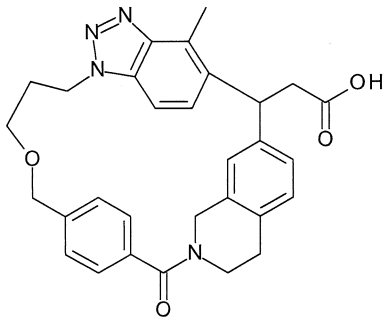
Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau đây:

axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



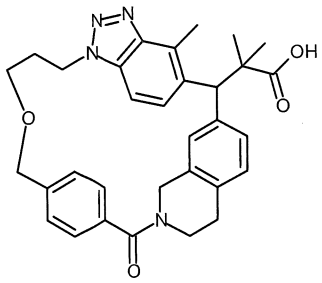
;

axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



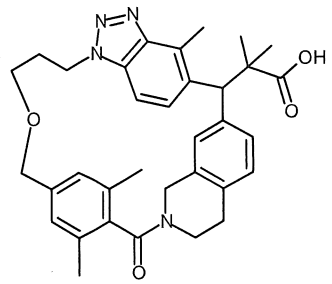
;

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propionic:



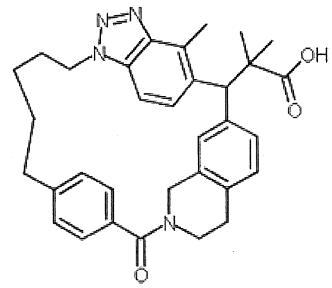
;

axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propionic:



;

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

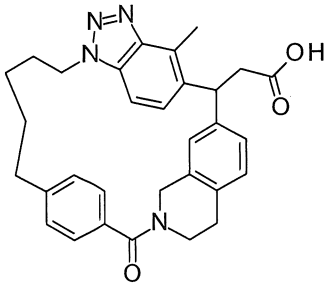


;

hoặc muối của chúng.

<7-2>

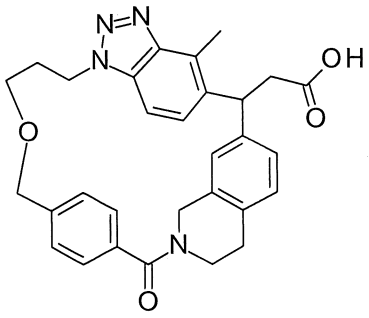
axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



hoặc muối của chúng.

<7-3>

axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



hoặc muối của chúng.

<8>

Thuốc bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7> trên đây hoặc muối của nó.

<9>

Thuốc theo mục <8> trên đây, trong đó thuốc này là chất hoạt hóa NRF2.

<10>

Thuốc theo mục <9> trên đây, trong đó thuốc này là chất ngăn ngừa hoặc trị liệu bệnh gan và ống mật, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ti thể, hoặc bệnh viêm.

<11>

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7> trên đây hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gan và ống mật, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ti thể, hoặc bệnh viêm.

<12>

Phương pháp hoạt hóa NRF2 ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7> trên đây hoặc muối của nó cho động vật có vú ở lượng có hiệu quả.

<13>

Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gan và ống mật, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ti thể, hoặc bệnh viêm ở động vật có vú, bao gồm bước sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7> hoặc muối của nó cho động vật có vú.

<14>

Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7> trên đây hoặc muối của nó để sản xuất chất ngăn ngừa hoặc trị liệu cho bệnh gan và ống mật, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ti thể, hoặc bệnh viêm.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất mà có hoạt tính hoạt hóa NRF2 vượt trội, và được kỳ vọng là hữu dụng làm chất ngăn ngừa hoặc trị liệu cho các bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa, cụ thể là, bệnh gan và ống mật như bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)) và bệnh ống mật (chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC) hoặc

loại tương tự), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư, hoặc loại tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

(Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế)

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Sau đây, định nghĩa về mỗi nhóm thế như được sử dụng ở đây sẽ được mô tả chi tiết. Trừ khi được lưu ý là khác, mỗi nhóm thế có định nghĩa như sau.

Các ví dụ về "nguyên tử halogen" như được sử dụng ở đây bao gồm flo, clo, brom và iôt.

Các ví dụ về "nhóm C_{1-6} alkyl" như được sử dụng ở đây bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, và 2-etylbutyl.

Các ví dụ về "nhóm vòng" trong "nhóm vòng được thế tùy ý" bao gồm nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkenyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm dị vòng thơm, và nhóm dị vòng không thơm.

Lưu ý rằng "vòng được thế tùy ý" nghĩa là vòng mà không có nhánh liên kết của nhóm vòng được định nghĩa là "nhóm vòng được thế tùy ý."

Các ví dụ về "nhóm C_{3-10} xycloalkyl" như được sử dụng ở đây bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl, và adamantyl.

Nhóm C_{3-10} xycloalkyl có thể được dung hợp với vòng benzen, và các ví dụ về vòng được dung hợp này bao gồm tetrahydronaphtyl và dihydroindenyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{3-10} xycloalkenyl" bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xycloоctenyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl" bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl, và 9-anthryl.

Nhóm C_{6-14} aryl được mô tả trên đây có thể được dung hợp với vòng C_{3-10} xycloalkan (tốt hơn là, vòng C_{5-6} xycloalkan (ví dụ, xyclopentan và xyclohexan)), và các ví dụ về vòng được dung hợp này bao gồm tetrahydronaphtyl và dihydroindenyl.

Nhóm dị vòng thơm trong "nhóm vòng" của "nhóm vòng được thế tùy ý" tốt hơn là nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là nhóm dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh (ví dụ, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl và thienyl), hoặc nhóm dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là, hai vòng hoặc ba vòng) được dung hợp có từ 8 đến 14 cạnh (ví dụ, indazolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzothienyl và benzofuryl).

Nhóm dị vòng không thơm trong "nhóm vòng" của "nhóm vòng được thế tùy ý" tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, và tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanyl và tetrahydropyranyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là, hai vòng hoặc ba vòng) được dung hợp có từ 9 đến 14 cạnh (ví dụ, dihydrocumenyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzodioxepinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, indolinyl, dihydrobenzodioxinyl, dihydrobenzoxazinyl và dihydrobenzoxazepinyl).

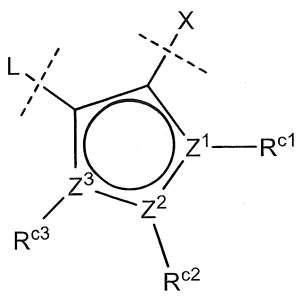
Hơn thế nữa, nhóm dị vòng không thơm này có thể là vòng spiro, và các ví dụ về vòng spiro này bao gồm spiro[1-benzofuran-2,1'-xyclopropan]-yl, spiro[1-benzofuran-2,1'-xyclohexan]-yl, tetrahydro-3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-pyran]-yl, spiro[1-benzofuran-2,1'-xyclopentan]-yl, và dihydrospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-xyclobutan]-yl.

Các ví dụ về "nhóm C_{3-6} xycloalkyl" như được sử dụng ở đây bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

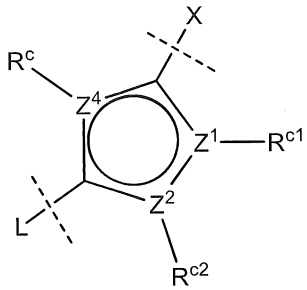
Các ví dụ về "nhóm C_{1-6} alkoxy" như được sử dụng ở đây bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Các ví dụ về "vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng" như được sử dụng ở đây bao gồm vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ngoài các nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng, hoặc vòng carboxyclic thơm 6 cạnh không bao gồm các nguyên tử khác loại.

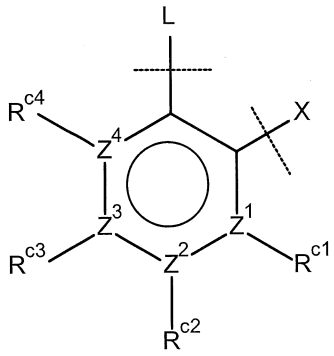
Ngoài ra, "vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng" được trình bày cụ thể bởi các công thức sau đây:



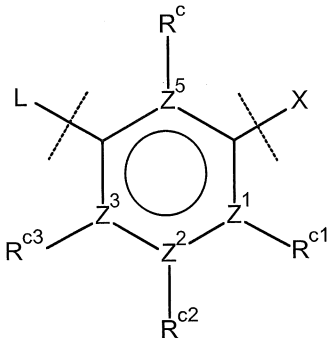
(C-1)



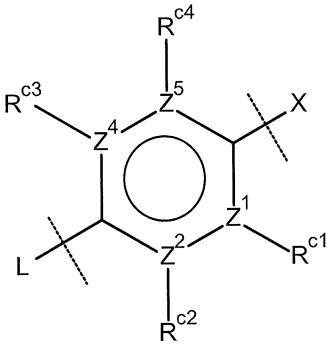
(C-2)



(C-3)



(C-4)



(C-5)

trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 và Z^5, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

R^c là nguyên tử hydro, hoặc nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, hoặc nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; hoặc hai nhóm liền kề trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, cùng nhau, có thể tạo thành vòng được thế tùy ý, miễn là khi Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 hoặc Z^5 là nguyên tử nitơ, thì R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} hoặc R^{c4} không có mặt.

Lưu ý rằng các công thức từ (C-1) đến (C-5) được gắn vào X và L trong công thức (I) tại các vị trí liên kết trung tâm.

"Được halogen hóa tùy ý" như được sử dụng ở đây nghĩa là, ví dụ, được thế tùy ý bằng từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen.

Các ví dụ thích hợp về vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm thiophen, furan, pyrrol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, triazol, tetrazol, và triazin, và vòng carboxyclic thơm có 6 cạnh không chứa các nguyên tử khác loại là vòng benzen.

"C_{4-8} alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no được chèn tùy ý bởi nguyên tử khác loại" như được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no trong đó một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ hoặc NR^c (R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có nhóm thế), nguyên tử lưu huỳnh, SO, SO_2, và nguyên tử oxy được chèn vào vị trí tùy chọn của C_{4-8} alkylen, nhờ đó chia alkylen đó thành hai hoặc nhiều phần; nhóm alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no mà được thế bằng nguyên tử khác loại được mô tả trên đây; hoặc nhóm C_{4-8} alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no.

Cụ thể hơn là, nó là nhóm có công thức sau đây:

$-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

trong đó * là điểm gắn vào vòng C;

n là số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

m là số nguyên từ 1 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

R^4 và R^5 , mà có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^4 và R^5 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và nhiều R^4 hoặc nhiều R^5 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^4 hoặc R^5 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

mỗi R^6 và R^7, mà có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^6 và R^7 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và khi m bằng 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^6 hoặc nhiều R^7 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^6 hoặc R^7 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

Y^1 và Y^2, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là liên kết, nguyên tử oxy, NR^8, nguyên tử lưu huỳnh, SO hoặc SO_2, miễn là khi Y^1 là liên kết, thì m bằng 1 hoặc 4; và

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, miễn là khi nhiều R^8 có mặt, thì nhiều R^8 có thể là giống hoặc khác nhau.

"R^4 và R^5 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý" hoặc "R^6 và R^7 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý" nghĩa là C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bao gồm nguyên tử cacbon mà R^4 và R^5 được gắn vào hoặc nguyên tử cacbon mà R^6 và R^7 được gắn vào là phần tử cấu tạo của vòng.

"R^6 hoặc R^7 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi" nghĩa là, ví dụ, trong trường hợp của $-CR^6R^7-CR^6R^7-$, là $-CR^6=CR^7-$, $-CR^7=CR^6-$, $-CR^7=CR^7-$ hoặc $-CR^6=CR^6-$.

Cụ thể là, các nhóm được ưu tiên có công thức: $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$ trong đó các ký hiệu trong công thức là như được xác định trên đây là các nhóm được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

[Bång 1]

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*

Tốt hơn là, nó là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức sau đây:

-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*;

-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*;

-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*; và

-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*.

Tốt hơn nữa là, nó là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức sau đây:

-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*; và

-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*.

Các ví dụ về nhóm thế trong "nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý", "nhóm vòng được thế tùy ý", "vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung", "vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng", và "C_{4-8} alkylen mạch thẳng, nó hoặc chưa no, được thế tùy ý được chèn tùy ý bởi nguyên tử khác loại" như được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm A được mô tả dưới đây, và số lượng các nhóm thế là, ví dụ, từ 1 đến 5 (tốt hơn là từ 1 đến 3). Khi số lượng nhóm thế là hai hoặc nhiều hơn, các nhóm thế đó có thể là giống hoặc khác nhau.

[Nhóm thế Nhóm A]

(1) Nguyên tử halogen;

(2) Nhóm xyano;

(3) Nhóm nitro;

(4) Nhóm hydrocacbon được thế tùy ý;

(5) Nhóm dị vòng được thế tùy ý;

(6) Nhóm axyl;

(7) Nhóm amino được thế tùy ý;

(8) Nhóm carbamoyl được thế tùy ý;

(9) Nhóm thiocarbamoyl được thế tùy ý;

(10) Nhóm sulfamoyl được thế tùy ý;

(11) Nhóm hydroxy được thế tùy ý;

(12) Nhóm sulfanyl (SH) được thế tùy ý; và

(13) Nhóm silyl được thế tùy ý.

Các ví dụ về "nhóm hydrocacbon" của "nhóm hydrocacbon được thế tùy ý" trong Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkenyl, nhóm C_{6-14} aryl, và nhóm C_{7-16} aralkyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{2-6} alkenyl" bao gồm ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, và 5-hexenyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{2-6} alkynyl" bao gồm ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, và 4-metyl-2-pentynyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkyl" bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl, và phenylpropyl.

Các ví dụ về "nhóm hydrocacbon được thế tùy ý" trong Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B được mô tả dưới đây.

[Nhóm thế Nhóm B]

(1) Nguyên tử halogen;

(2) Nhóm nitro;

(3) Nhóm xyano;

(4) Nhóm oxo;

(5) Nhóm hydroxy;

(6) Nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý;

(7) Nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtoxy);

(8) Nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy);

(9) Nhóm oxy vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridyloxy);

(10) Nhóm oxy vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinyloxy, piperidinyloxy);

(11) Nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetoxy, propanoyloxy);

(12) Nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy (ví dụ, benzoyloxy, 1-naphtoyloxy, 2-naphtoyloxy);

(13) Nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (ví dụ, metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy);

(14) Nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, metylcarbamoyloxy, etylcarbamoyloxy, dimetylcarbamoyloxy, dietylcarbamoyloxy);

(15) Nhóm C_{6-14} aryl-carbamoyloxy (phenylcarbamoyloxy, naphtylcarbamoyloxy);

(16) Nhóm carbonyloxy vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy);

(17) Nhóm carbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcarbonyloxy, piperidinylcarbonyloxy);

(18) Nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy được halogen hóa tùy ý (ví dụ, metylsulfonyloxy, triflometylsulfonyloxy);

(19) Nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy được thế tùy ý bằng nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy);

(20) Nhóm C_{1-6} alkylthio được halogen hóa tùy ý;

(21) Nhóm dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh;

(22) Nhóm dị vòng không thơm 3 đến 14 cạnh;

(23) Nhóm formyl;

(24) Nhóm carboxy;

(25) Nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl được halogen hóa tùy ý;

(26) Nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl;

(27) Nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh;

(28) Nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm 3 đến 14 cạnh;

(29) Nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl;

(30) Nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl (ví dụ, phenyloxycarbonyl, 1-naphtyloxycarbonyl, 2-naphtyloxycarbonyl);

(31) Nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl);

(32) Nhóm carbamoyl;

(33) Nhóm thiocarbamoyl;

(34) Nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl;

(35) Nhóm C_{6-14} aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl);

(36) Nhóm carbamoyl vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl);

(37) Nhóm carbamoyl vòng dị vòng không thơm 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl);

(38) Nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl được halogen hóa tùy ý;

(39) Nhóm C_{6-14} arylsulfonyl;

(40) Nhóm sulfonyl vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl);

(41) Nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl được halogen hóa tùy ý;

(42) Nhóm C_{6-14} arylsulfinyl (ví dụ, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl);

(43) Nhóm sulfinyl vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl);

(44) Nhóm amino;

(45) Nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkylamino (ví dụ, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimetylamino, dietylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-metylamino);

(46) Nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino (ví dụ, phenylamino);

(47) Nhóm amino vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamino);

(48) Nhóm C_{7-16} aralkylamino (ví dụ, benzylamino);

(49) Nhóm formylamino;

(50) Nhóm C_{1-6} alkyl-carbonylamino (ví dụ, axetylamino, propanoylamino, butanoylamino);

(51) Nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-carbonyl)amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamino);

(52) Nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino (ví dụ, phenylcarbonylamino, naphtylcarbonylamino);

(53) Nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (ví dụ, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino);

(54) Nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonylamino (ví dụ, benzyloxycarbonylamino);

(55) Nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (ví dụ, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino);

(56) Nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino được thế tùy ý bằng nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino);

(57) Nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý;

(58) Nhóm C_{2-6} alkenyl;

(59) Nhóm C_{2-6} alkynyl;

(60) Nhóm C_{3-10} xycloalkyl;

(61) Nhóm C_{3-10} xycloalkenyl; và

(62) Nhóm C_{6-14} aryl.

Số lượng nhóm thế được chọn từ Nhóm thế B được mô tả trên đây trong "nhóm hydrocacbon được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A là, ví dụ, 1 đến 5, và tốt hơn là 1 đến 3. Khi số lượng nhóm thế là hai hoặc nhiều hơn, các nhóm thế đó có thể là giống hoặc khác nhau.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng" trong "nhóm dị vòng được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm (i) nhóm dị vòng thơm, (ii) nhóm dị vòng không thơm, và (iii) nhóm dị vòng được bắc cầu có 7 đến 10 cạnh, tất cả chúng đều chứa, ngoài các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng thơm" trong "nhóm dị vòng" của Nhóm thế Nhóm A (bao gồm " nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh ") bao gồm nhóm dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, 5 đến 10 cạnh) chứa, ngoài các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng.

Các ví dụ thích hợp về "nhóm dị vòng thơm" này bao gồm: nhóm dị vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh như thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, và triazinyl; và

nhóm dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là, hai vòng hoặc ba vòng) được dung hợp có 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, furopyrimidinyl, pyrrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolynyl, cinnolinyl, carbazolyl, β-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, và phenoxazinyl.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng không thơm" trong "nhóm dị vòng" của Nhóm thế Nhóm A (bao gồm "nhóm dị vòng không thơm 3 đến 14 cạnh") bao gồm nhóm dị vòng không thơm 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là, 4 đến 10 cạnh) chứa, ngoài các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng.

Các ví dụ thích hợp về "nhóm dị vòng không thơm" này bao gồm: nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh như aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetarhydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, azepinyl, oxepanyl, azocanyl, và diazocanyl; và

nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là, hai vòng hoặc ba vòng) được dung hợp có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisothiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinolizinyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrocinnolinyl, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro-β-carbolinyl, tetrahydroacridinyl, tetrahydrophenazinyl, tetrahydrothioxanthenyl, và octahydroisoquinolyl.

Các ví dụ thích hợp về "nhóm dị vòng được bắc cầu có 7 đến 10 cạnh" trong "nhóm dị vòng" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm quinuclidinyl và 7-azabixyclo[2.2.1]heptanyl.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng được thế tùy ý" như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm dị vòng tùy ý có nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B được mô tả trên đây.

Số lượng nhóm thế trong "nhóm dị vòng được thế tùy ý" là, ví dụ, 1 đến 3. Khi số lượng nhóm thế là hai hoặc nhiều hơn, các nhóm thế đó có thể là giống hoặc khác nhau.

Các ví dụ về "nhóm amino được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm amino tùy ý có "1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, và nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, tất cả các nhóm này đều tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm A".

Các ví dụ thích hợp về nhóm amino được thế tùy ý bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý)amino (ví dụ, metylamino, triflometylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{2-6} alkenylamino (ví dụ, diallylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{3-10} xycloalkylamino (ví dụ, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino (ví dụ, phenylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino (ví dụ, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di-(C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý)-carbonylamino (ví dụ, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbonylamino (ví dụ, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbonylamino (ví dụ, benzylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di-carbonylamino vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di-carbonylamino vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (ví dụ, tert-butoxycarbonylamino), nhóm amino vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamino), nhóm carbamoylamino, anhóm (mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl)amino (ví dụ, metylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl)amino (ví dụ, benzylcarbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (ví dụ,

metylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino (ví dụ, phenylsulfonylamino), nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-carbonyl)amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamino), và nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{6-14} aryl-carbonyl)amino (ví dụ, N-benzoyl-N-metylamino).

Các ví dụ về "nhóm carbamoyl được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm carbamoyl tùy ý có "1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, và nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, tất cả các nhóm này đều tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B".

Các ví dụ thích hợp về nhóm carbamoyl được thế tùy ý bao gồm nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{2-6} alkenyl-carbamoyl (ví dụ, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{3-10} xycloalkyl-carbamoyl (ví dụ, xyclopropylcarbamoyl, xyclohexylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbonyl-carbamoyl (ví dụ, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbonyl-carbamoyl (ví dụ, benzoylcarbamoyl), và nhóm carbamoyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl).

Các ví dụ về "nhóm thiocarbamoyl được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm thiocarbamoyl tùy ý có "1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, và nhóm mono- hoặc di-C_{7-16}

aralkyl-carbamoyl, tất cả các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B".

Các ví dụ thích hợp về nhóm thiocarbamoyl được thế tùy ý bao gồm nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, metylthiocarbamoyl, etylthiocarbamoyl, dimetylthiocarbamoyl, dietylthiocarbamoyl, N-etyl-N-metylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (ví dụ, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (ví dụ, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, axetylthiocarbamoyl, propionylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzoylthiocarbamoyl), và nhóm carbamoyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthiocarbamoyl).

Các ví dụ về "nhóm sulfamoyl được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm sulfamoyl tùy ý có "1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, và nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, tất cả các nhóm này đều tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B".

Các ví dụ thích hợp về nhóm sulfamoyl được thế tùy ý bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (ví dụ, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimetylsulfamoyl, dietylsulfamoyl, N-etyl-N-metylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (ví dụ, diallylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (ví dụ, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-sulfamoyl (ví dụ, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-

sulfamoyl (ví dụ, benzylsulfamoyl, phenetylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbonyl-sulfamoyl (ví dụ, axetylsulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbonyl-sulfamoyl (ví dụ, benzoylsulfamoyl), và nhóm sulfamoyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfamoyl).

Các ví dụ về "nhóm hydroxy được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm hydroxy tùy ý có "nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm carbonyl vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbonyl vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, và nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, tất cả các nhóm này đều tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B".

Các ví dụ thích hợp về nhóm hydroxy được thế tùy ý bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{2-6} alkenyloxy (ví dụ, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenyloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy (ví dụ, xyclohexyloxy), nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy (ví dụ, benzoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyloxy (ví dụ, benzylcarbonyloxy), nhóm carbonyloxy vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy), nhóm carbonyloxy vòng dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcarbonyloxy), nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (ví dụ, tert-butoxycarbonyloxy), nhóm oxy vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, metylcarbamoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbamoyloxy (ví dụ, benzylcarbamoyloxy), nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy (ví dụ, metylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy), và nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy (ví dụ, phenylsulfonyloxy).

Các ví dụ về "nhóm sulfanyl được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm sulfanyl tùy ý có "nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl,

nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, và nhóm dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh, tất cả các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B", và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ thích hợp về nhóm sulfanyl được thế tùy ý bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C_{1-6} alkylthio, nhóm C_{2-6} alkenylthio (ví dụ, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C_{3-10} xycloalkylthio (ví dụ, xyclohexylthio), nhóm C_{6-14} arylthio (ví dụ, phenylthio, naphtylthio), nhóm C_{7-16} aralkylthio (ví dụ, benzylthio, phenetylthio), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonylthio (ví dụ, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C_{6-14} aryl-carbonylthio (ví dụ, benzoylthio), nhóm vòng dị vòng thơm 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthio), và nhóm thio được halogen hóa (ví dụ, pentaflothio).

Các ví dụ về "nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy" như được sử dụng ở đây bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy, và xyclooctyloxy.

Các ví dụ về "nhóm C_{1-6} alkylthio" như được sử dụng ở đây bao gồm metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, và hexylthio.

Các ví dụ về "nhóm silyl được thế tùy ý" của Nhóm thế Nhóm A bao gồm nhóm silyl tùy ý có "từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, và nhóm C_{7-16} aralkyl, tất cả các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm B".

Các ví dụ thích hợp về nhóm silyl được thế tùy ý bao gồm nhóm tri-C_{1-6} alkylsilyl (ví dụ, trimetylsilyl, tert-butyl(dimetyl)silyl).

Sau đây, định nghĩa về mỗi ký hiệu trong công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết.

R^1 tốt hơn là OH hoặc ORy.

Ry tốt hơn là nhóm C_{1-6} alkyl.

R^1 tốt hơn nữa là OH.

R^2 và R^3 tốt hơn là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, metyl).

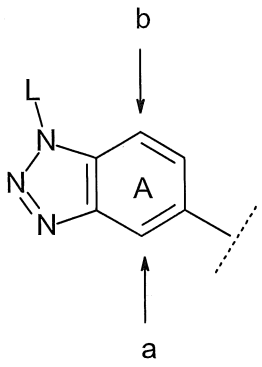
R^2 và R^3 tốt hơn nữa là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl).

Đặc biệt tốt hơn là, mỗi R^2 và R^3 nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl.

X tốt hơn là C(=O).

"Vòng benzen" của "vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung" được chỉ ra là vòng A có thể còn được thế thêm bằng, ví dụ, (các) nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm A được mô tả trên đây, và số lượng nhóm thế là, ví dụ, 1 đến 3. Khi số lượng nhóm thế là hai hoặc nhiều hơn, các nhóm thế đó có thể là giống hoặc khác nhau.

Ở đây, khi vòng benzen của vòng A có (các) nhóm thế bổ sung, vị trí bổ sung đó tốt hơn là bao gồm vị trí được chọn từ các vị trí a và b được chỉ ra bởi các mũi tên sau đây:



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Vòng A tốt hơn là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy).

Còn tốt hơn nếu, vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl); và

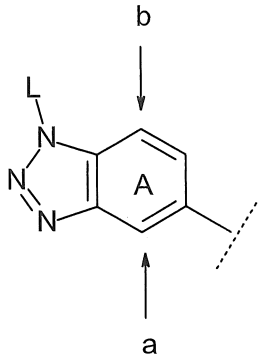
(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Tốt hơn nữa là, vòng A là vòng benzen mà có (các) nhóm thế bổ sung gồm một nhóm thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl); và

(b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Ở đây, vị trí của sự thế trên vòng benzen của vòng A tốt hơn là vị trí a hoặc b được chỉ ra bởi các mũi tên sau đây:



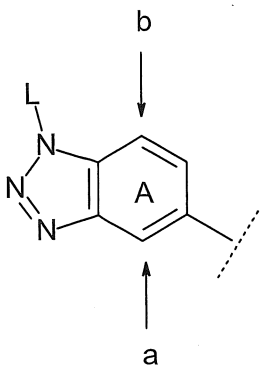
trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Theo phương án khác, vòng A tốt hơn nữa là vòng benzen mà có (các) nhóm thế bổ sung gồm 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl); và

(b) nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

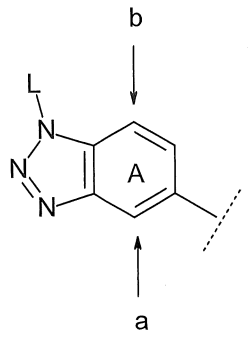
Ở đây, (các) vị trí thế trên vòng benzen của vòng A tốt hơn là vị trí được chọn từ các vị trí a và b được chỉ ra bởi các mũi tên sau đây:



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

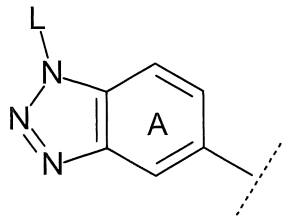
Theo phương án này, vòng A còn tốt hơn nếu là vòng benzen mà có nhóm thế bổ sung gồm nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl).

Ở đây, vị trí của sự thế trên vòng benzen của vòng A tốt hơn là vị trí a được chỉ ra bởi mũi tên sau đây:



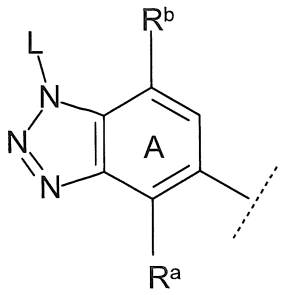
trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Cấu trúc con được thể hiện bởi công thức sau đây:



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây,

tốt hơn là cấu trúc con được thể hiện bằng công thức sau đây:



trong đó

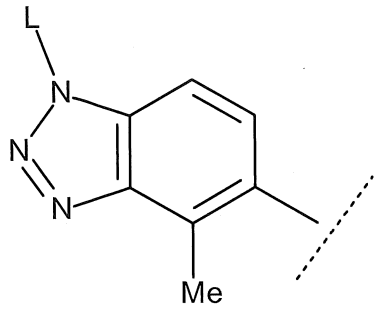
R^a là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^b là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy; và

L có cùng ý nghĩa như được mô tả trên đây.

Ở đây, R^a tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (ví dụ, metyl), và tốt hơn nữa là metyl. R^b tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Còn tốt hơn nếu, vòng A là cấu trúc con được thể hiện bởi công thức sau đây:

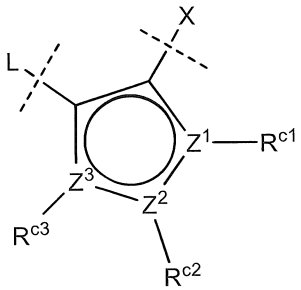


"Vòng benzen" của "vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung" được chỉ ra là vòng B có thể có (các) nhóm thế bổ sung, ví dụ, nhóm thế được chọn từ Nhóm thế Nhóm A được mô tả trên đây, và số lượng nhóm thế là, ví dụ, 1 đến 3. Khi số lượng nhóm thế là hai hoặc nhiều hơn, các nhóm thế đó có thể là giống hoặc khác nhau.

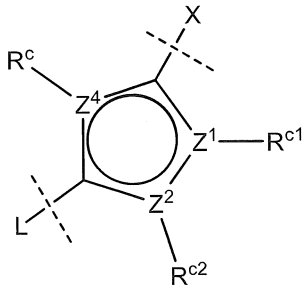
Vòng B tốt hơn là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy).

Vòng B tốt hơn nữa là vòng benzen mà không có nhóm thế bổ sung. Ở đây, "mà không có nhóm thế bổ sung" chỉ ra rằng vòng B là giống như vòng B được mô tả trong công thức I và không có nhóm thế khác nhóm thế trên vòng B được mô tả trong công thức I.

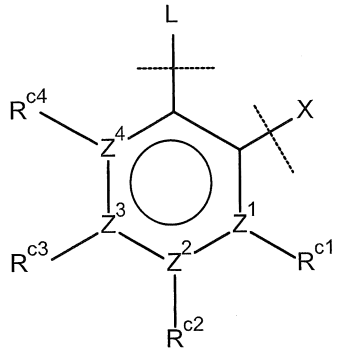
"Vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng" được chỉ ra là vòng C tốt hơn là vòng được thể hiện bằng công thức sau đây:



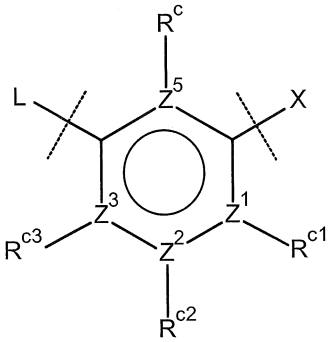
(C-1)



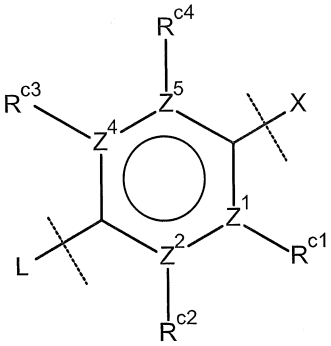
(C-2)



(C-3)



(C-4)



(C-5)

trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 và Z^5, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

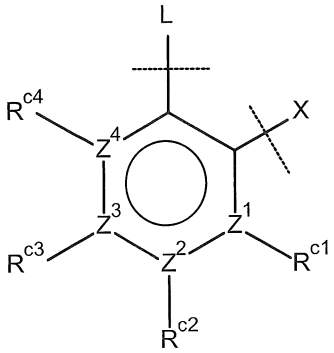
R^c là H, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là H, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm

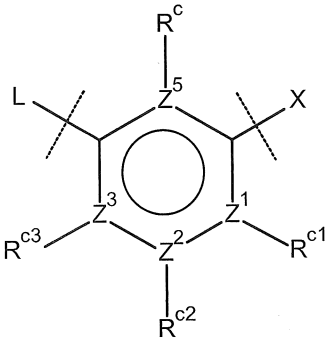
C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; hoặc hai nhóm liền kề trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} có thể được nối cùng nhau tạo thành vòng được thế tùy ý, miễn là khi Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 hoặc Z^5 là nguyên tử nitơ, thì R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} hoặc R^{c4} không có mặt.

Ngoài ra, các công thức từ (C-1) đến (C-5) được gắn vào X và L trong công thức (I) tại các vị trí liên kết trung tâm.

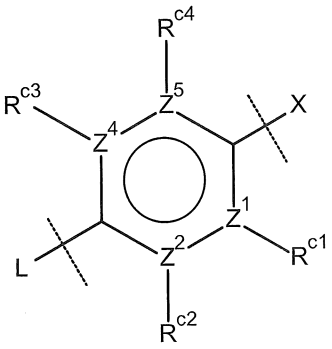
Tốt hơn là, vòng C là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức sau đây:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 và Z^5, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ.

Còn tốt hơn nếu, vòng C là nhóm trong đó mỗi Z^1, Z^2, Z^3,Z^4 và Z^5 là nguyên tử cacbon; và R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là H, hoặc nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; hoặc hai nhóm kề nhau trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} có thể được nối cùng nhau để tạo thành vòng được thế tùy ý,

Còn tốt hơn nếu, vòng C là vòng được biểu diễn bằng công thức (C-5), và là nhóm trong đó hai nhóm kề nhau trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} có thể được nối cùng nhau để tạo thành vòng no được thế tùy ý.

"Vòng no" của "vòng no được thế tùy ý" nghĩa là vòng C_{5-8} xycloalkyl hoặc vòng dị vòng no, và vòng dị vòng no nghĩa là vòng dị vòng no có 5 hoặc 8 cạnh chứa, ngoài

các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng bao gồm vòng dị vòng no 5 đến 6 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 1,3-dioxolan, morpholin). Tốt hơn nữa là, nó là tetrahydropyran được thế tùy ý hoặc morpholin được thế tùy ý.

Nhóm thế ở "vòng no được thế tùy ý" nghĩa là từ 1 đến 3 nhóm thế mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và nhóm C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl.

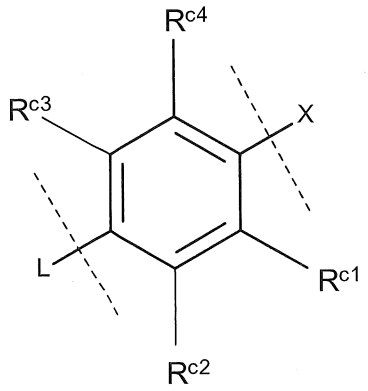
Tốt hơn nữa là, vòng C là vòng được thể hiện bằng công thức (C-5), trong đó tất cả Z^1, Z^2, Z^4 và Z^5 đều là nguyên tử cacbon; và ở một trong số các tổ hợp, R^{c1} và R^{c2} hoặc R^{c3} và R^{c4}, hai nhóm có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, hoặc nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và ở tổ hợp khác, hai nhóm kề nhau trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} được nối cùng nhau tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ngoài các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy là các nguyên tử cấu tạo của vòng.

Vòng dị vòng được mô tả trên đây có thể là vòng dị vòng thơm hoặc vòng dị vòng không thơm. Các ví dụ về vòng dị vòng thơm bao gồm, trong số các loại được mô tả là vòng dị vòng thơm đơn vòng được đề cập trên đây, ví dụ, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, và thienyl. Các ví dụ về vòng dị vòng không thơm bao gồm, trong số vòng dị vòng không thơm đơn vòng được đề cập ở đây, là vòng mà có 5 hoặc 6 cạnh, như tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl,

tetrahydropyrimidinyl, và tetrahydropyridazinyl. Tốt hơn là, nó là tetrahydrofuran hoặc morpholin.

Khi vòng được mô tả trên đây được thế, nó có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và nhóm C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-6} alkyl.

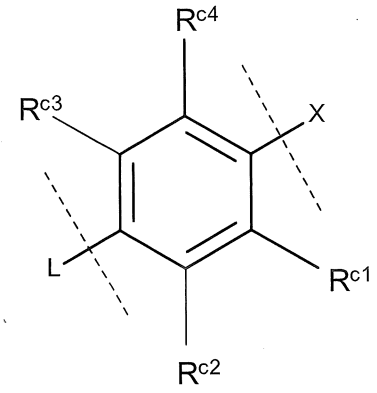
Cụ thể hơn là, vòng C tốt hơn là nhóm được thể hiện bằng công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nguyên tử clo, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nguyên tử flo, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro.

Cụ thể hơn nữa là, vòng C tốt hơn nếu là nhóm được thể hiện bằng công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm metyl, hoặc nguyên tử clo, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro.

L tốt hơn là $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

trong đó * là điểm gắn vào vòng C;

n là số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

m là số nguyên từ 1 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

mỗi R^4 và R^5, mà có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^4 và R^5 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và nhiều R^4 hoặc nhiều R^5 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^4 hoặc R^5 kề nhau có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

mỗi R^6 và R^7, mà có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^6 và R^7 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và khi m bằng 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^6 hoặc nhiều R^7 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^6 hoặc R^7 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

Y^1 và Y^2, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là liên kết, nguyên tử oxy hoặc NR^8, miễn là khi Y^1 là liên kết, thì m bằng 1 hoặc 4; và

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý.

Còn tốt hơn nếu, L là nhóm bất kỳ trong số các nhóm được thể hiện bằng cách công thức sau đây:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; và

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

Tốt nhất là, L là

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$, hoặc

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$.

Các ví dụ về hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) (sau đây, còn được đề cập đến là hợp chất (I)) bao gồm các Hợp chất từ A đến D sau đây, hoặc muối của nó.

[Hợp chất A]

Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là OH;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là vòng benzen được thế tùy ý; và

L là $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; hoặc

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Hợp chất B]

Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là NHRy;

Ry là nhóm vòng được thế tùy ý;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là vòng benzen được thế tùy ý; và

L là $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; hoặc

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Hợp chất C]

Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là OH;

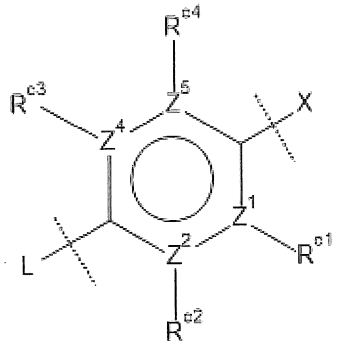
R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là nhóm có công thức sau đây:



(C-5)

trong đó tất cả Z^1, Z^2, Z^4 và Z^5 đều là nguyên tử cacbon; và ở một trong số các tổ hợp, R^{c1} và R^{c2} hoặc R^{c3} và R^{c4}, hai nhóm mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, hoặc nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và ở tổ hợp khác, hai nhóm kề nhau trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} được nối cùng nhau tạo thành vòng được thế tùy ý; và

L là $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; hoặc

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Hợp chất D]

Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là ORy;

Ry là nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là vòng benzen được thế tùy ý; và

L là $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; hoặc

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

Tốt hơn là, hợp chất (I) là Hợp chất A hoặc muối của nó.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất của Ví dụ từ 1 đến 68 và các muối của nó.

Khi hợp chất (I) là muối, các ví dụ về muối này bao gồm muối kim loại, muối amoni, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, và các muối với các axit amin có tính bazơ hoặc axit. Các ví dụ thích hợp về muối kim loại bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và muối bari; và muối nhôm. Các ví dụ thích hợp về muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, và *N*,*N*'-dibenzyletylenediamin. Các ví dụ thích hợp về kim loại với axit vô cơ bao gồm muối với axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric. Các ví dụ thích hợp về muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit malic, axit metanesulfonic, axit benzensulfonic, và axit *p*-toluensulfonic. Các ví dụ thích hợp về muối với axit amin có tính bazơ bao gồm muối với arginin, lysin và ornithin, và các ví dụ thích hợp về muối với axit amin có tính axit bao gồm các muối với axit aspartic và axit glutamic. Trong số chúng, được ưu tiên là các muối dược dụng. Ví dụ, khi nhóm chức axit được bao gồm trong hợp chất, các ví dụ

về chúng bao gồm các muối vô cơ như muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali) và các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magie, muối bari), muối amoni và loại tương tự, và khi nhóm chức bazơ được bao gồm trong hợp chất, các ví dụ về chúng bao gồm các muối với các axit vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit nitric, axit sulfuric và axit phosphoric, hoặc các muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, và axit *p*-toluensulfonic.

Khi hợp chất (I) có các đồng phân như chất hỗ biến, đồng phân đối quang, đồng phân lập thể, đồng phân vùng và đồng phân quay quang, một trong hai đồng phân và hỗn hợp của chúng cả hai đều được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Hơn thế nữa, khi hợp chất (I) có đồng phân đối quang, đồng phân đối quang được phân giải từ raxemat cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể là tinh thể, và dù nó chỉ có một dạng tinh thể duy nhất hoặc hỗn hợp của các dạng tinh thể, nó cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể là đồng tính thể hoặc muối đồng tinh thể dược dụng. Ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là chất kết tinh bao gồm hai hoặc nhiều chất rắn đơn nhất tại nhiệt độ phòng, mỗi chất rắn có các tính chất vật lý khác nhau (ví dụ, cấu tạo, điểm nóng chảy, nhiệt dung hợp, độ hút ẩm, khả năng hòa tan và độ ổn định). Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được sản xuất từ các phương pháp đồng kết tinh vốn đã biết.

Hợp chất (I) có thể là solvat (ví dụ, hydrat) hoặc không phải là solvat (ví dụ, không phải là hydrat), và mỗi loại trong số chúng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hơn nữa, các sản phẩm được đoteri hóa thu được bằng cách thay thế ^{1}H bằng $^{2}H(D)$ cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất được đánh dấu hoặc được thế bằng đồng vị (ví dụ, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I) hoặc loại tương tự cũng được bao hàm trong hợp chất (I). Ví dụ, hợp chất được đánh dấu hoặc được thế bằng đồng vị có thể được sử dụng làm chất đánh dấu để sử dụng

trong chụp xạ hình cắt lớp positron (PET) (chất đánh dấu PET), và có thể hữu dụng trong các lĩnh vực như chẩn đoán y khoa.

Sau đây, phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế sẽ được mô tả.

Các thành phần và chất phản ứng được sử dụng ở mỗi bước của phương pháp sản xuất sau đây, và các hợp chất thu được có thể là ở dạng muối của chúng. Các ví dụ về muối này bao gồm muối hoặc loại tương tự mà giống với muối của hợp chất theo sáng chế được đề cập trên đây.

Khi hợp chất thu được ở mỗi bước là hợp chất tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối quan tâm bằng phương pháp vốn đã biết. Mặt khác, khi hợp chất thu được ở mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc muối quan tâm khác bằng phương pháp vốn đã biết.

Hợp chất thu được ở mỗi bước có thể duy trì dung dịch phản ứng hoặc được sử dụng cho phản ứng tiếp theo sau khi thu được ở dạng sản phẩm thô. Theo cách khác, hợp chất thu được ở mỗi bước có thể, theo phương pháp bình thường, được tách và/hoặc được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp tách như cô đặc, kết tinh, chưng cất, tách chiết dung môi, cất phân đoạn, và sắc ký. Hợp chất triệt quang có thể được tách thành các hợp chất không đối xứng sử dụng cột không đối xứng để tinh chế.

Khi các thành phần và các hợp chất phản ứng cho mỗi bước có bán sẵn, các sản phẩm thương mại có thể được sử dụng là chính chúng.

Trong sự phản ứng của mỗi bước, thời gian phản ứng có thể là khác nhau phụ thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ 1 phút đến 7 ngày, và tốt hơn là 10 phút đến 8 giờ nếu không có sự mô tả cụ thể.

Trong sự phản ứng của mỗi bước, nhiệt độ phản ứng có thể khác nhau phụ thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ -78°C đến 300°C, và tốt hơn là từ -78°C đến 150°C nếu không có sự mô tả cụ thể.

Trong phản ứng của mỗi bước, áp suất có thể khác nhau phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ 1 atm đến 20 atm, và tốt hơn là từ 1 atm đến 3 atm nếu không có sự mô tả cụ thể.

Trong phản ứng của mỗi bước, ví dụ, bộ thiết bị tổng hợp vi sóng có thể được sử dụng như Bộ khởi tạo được sản xuất bởi Biotage. Nhiệt độ phản ứng có thể khác nhau phụ thuộc vào chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là nhiệt độ phòng đến 300°C, và tốt hơn là 50°C đến 250°C nếu không có sự mô tả cụ thể. Thời gian phản ứng có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là 1 phút đến 48 giờ, và tốt hơn là 1 phút đến 8 giờ nếu không có sự mô tả cụ thể.

Trong phản ứng của mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng ở lượng là từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, và tốt hơn là 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng so với chất nền nếu không có sự mô tả cụ thể. Khi chất phản ứng được sử dụng ở dạng chất xúc tác, chất phản ứng này được sử dụng ở lượng là 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, và tốt hơn là 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng so với chất nền. Khi chất phản ứng cũng tác động như dung môi phản ứng, chất phản ứng này được sử dụng ở lượng dung môi.

Trong phản ứng của mỗi bước, sự phản ứng đó được thực hiện mà không có dung môi, hoặc ở trạng thái được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi thích hợp nếu không có sự mô tả cụ thể. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong các Ví dụ, hoặc sau đây:

rượu: metanol, etanol, rượu *tert*-butylic, 2-metoxyetanol và loại tương tự;

ete: dietyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan và loại tương tự, xyclopentyl metyl ete;

hydrocarbon thơm: clobenzen, toluen, xylen và loại tương tự;

hydrocarbon no: xyclohexan, hexan và loại tương tự;

amit: *N*,*N*-dimetylformamit, *N*-metylpyrrolidon và loại tương tự;

hydrocacbon được halogen hóa: diclometan, dicloetan, cacbon tetraclorua và loại tương tự;

nitril: axetonitril và loại tương tự;

sulfoxit: dimetylsulfoxit và loại tương tự;

bazơ hữu cơ thơm: pyridin và loại tương tự;

anhydrit axit: anhydrit axetic và loại tương tự;

axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic và loại tương tự;

axit vô cơ: axit hydrocloric, axit sulfuric và loại tương tự;

este: etyl axetat và loại tương tự;

xeton: axeton, metyl etyl xeton và loại tương tự; và

nước.

Hai hoặc nhiều dung môi được mô tả trên đây có thể được trộn ở tỉ lệ thích hợp để sử dụng.

Khi bazơ được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, ví dụ, các bazơ được chỉ ra dưới đây và các bazơ được mô tả trong các Ví dụ được sử dụng:

bazơ vô cơ: natri hydroxit, kali phosphat, natri phosphat, kali hydroxit, magie hydroxit, natri cacbonat, canxi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat và loại tương tự;

bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, *N,N*-dimetylanilin, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen, imidazol, piperidin, kali trimetylsilanolat và loại tương tự;

alkoxit kim loại; natri ethoxit, kali *tert*-butoxit và loại tương tự;

hydrit kim loại kiềm: natri hydrit và loại tương tự;

amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit và loại tương tự; và

lithi hữu cơ: *n*-butyllithi và loại tương tự.

Khi axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, ví dụ, axit hoặc chất xúc tác axit được nêu dưới đây, hoặc axit hoặc chất xúc tác axit được mô tả trong các Ví dụ được sử dụng:

axit vô cơ: axit hydrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hydrobromic, axit phosphoric và loại tương tự;

axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit *p*-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic và loại tương tự; và

axit Lewis: phức hợp bo triflorua-dietyl ete, kẽm ioddua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, titan clorua, sắt clorua khan và loại tương tự.

Phản ứng của mỗi bước được thực hiện theo phương pháp vốn đã biết, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu The Fifth Series of Experimental Chemistry, Tập 13 đến 19 (được chỉnh sửa bởi Hiệp hội Hóa học Nhật Bản); The New Experimental Chemistry, tập 14 đến 15 (được chỉnh sửa bởi Hiệp hội Hóa học Nhật Bản); Fine Organic Chemistry, Phiên bản thứ 2 được chỉnh sửa (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence, Phiên bản được chỉnh sửa (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESES Tập I đến VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (được viết bởi Jie Jack Li, được xuất bản bởi OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 đến Vol. 14 (Elsevier, Inc.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (được dịch bởi Kiyoshi Tomioka, được phát hành bởi Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), được phát hành năm 1989; và loại tương tự, hoặc các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ.

Khi phản ứng thủy phân được thực hiện ở mỗi bước, axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Ngoài ra, khi phản ứng thủy phân axit đối với este *tert*-butyl được thực hiện, axit formic, trietylsilan hoặc loại tương tự có thể được bổ sung để bẫy theo cách khử cation *tert*-butyl được tạo ra thứ cấp.

Khi phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa, hoặc phản ứng ure hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng cần được sử dụng bao gồm các dạng axyl halogenua như các clorua axit và bromua axit; và các axit carboxylic hoạt tính ở dạng của anhydrua axit, este hoạt tính, este sulfuric hoặc loại tương tự. Các ví dụ về chất hoạt

hóa đối với axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ nền carbodiimit như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSCD); các chất ngưng tụ nền triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua-n-hydrat (DMT-MM); các chất ngưng tụ nền carbonat este như 1,1-carbonyldiimidazol (CDI); diphenylphosphoryl azit (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni (chất phản ứng BOP); 2-clo-1-metyl-pyridinium ioddua (chất phản ứng Mukaiyama); thionyl clorua; các alkyl haloformat mạch ngắn như etyl cloformat; *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU); 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-benzotriazolium 3-oxit tetrafloborat (TBTU); axit sulfuric; và tổ hợp của chúng. Khi chất ngưng tụ nền carbodiimit được sử dụng, chất bổ trợ như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), *N*-hydroxysucxinimit (HOSu) và dimetylaminopyridin (DMAP) có thể còn được bổ sung vào phản ứng.

Khi phản ứng alkyl hóa được thực hiện ở mỗi bước, được sử dụng là chất ái điện tử như alkyl được halogen hóa hoặc nhóm sulfonyloxy được thế tùy ý (ví dụ, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, benzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy và loại tương tự), và chất ái nhân (ví dụ, amin, rượu, hợp chất metylen hoạt tính liền kề với nhóm thu hút điện tử và loại tương tự) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ và loại tương tự) làm chất phản ứng. Ngoài ra, sự alkyl hóa cũng có thể được thực hiện, sau khi chuyển hóa rượu thành este hoạt tính, trong sự có mặt của silyl enol ete và axit như 1,1,1-triflo-*N*-[(triflometyl)sulfonyl]metansulfonamit. Hơn nữa, sự alkyl hóa cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của rượu, silyl enol ete và axit Lewis.

Ở mỗi bước, phản ứng bảo vệ hoặc khử bảo vệ của nhóm chức được thực hiện theo phương pháp vốn đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (được viết bởi Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience, được phát hành năm 2007; "Protecting Groups 3rd Ed." (được viết bởi P. J. Kocienski), Thieme, được ban hành năm 2004; và loại tương tự, hoặc các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy của rượu và loại tương tự và nhóm hydroxy phenol bao gồm các nhóm bảo vệ ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, *tert*-butyldimetylsilyl ete và tetrahydropyranyl ete; nhóm bảo vệ carboxylat este như axetat este; nhóm bảo vệ sulfonat este như metansulfonat este; và các nhóm bảo vệ carbonat este như ***tert***-butylcarbonat.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm carbonyl của aldehyt bao gồm nhóm bảo vệ axetal như dimetyl axetal; và nhóm bảo vệ axetal vòng như 1,3-dioxan.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm carbonyl của xeton bao gồm nhóm bảo vệ ketal như dimetyl ketal; nhóm bảo vệ ketal vòng như 1,3-dioxan; nhóm bảo vệ oxim như *O*-metyloxim; và nhóm bảo vệ hydrazon như *N*,*N*-dimetylhydrazon.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm carboxyl bao gồm nhóm bảo vệ este như metyl este; và nhóm bảo vệ amit như *N*,*N*-dimetylamit.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của thiol bao gồm nhóm bảo vệ ete như benzyl thioete; và nhóm bảo vệ este như thioaxetat este, thiocacbonat và thiocarbamat.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm amino và dị vòng thơm như imidazol, pyrrol và indol bao gồm nhóm bảo vệ carbamat như benzyl carbamat và *tert*-butylcarbamat; nhóm bảo vệ amit như axetamit; nhóm bảo vệ alkylamin như *N*-triphenylmetylamin; và nhóm bảo vệ sulfonamit như metansulfonamit.

Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp vốn đã biết, ví dụ, phương pháp sử dụng axit, bazơ, ánh sáng cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri *N*-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat hoặc trialkylsilyl halogenua (ví dụ, trimetylsilyl ioddua, trimetylsilyl bromua), phương pháp khử, và loại tương tự. Khi chuyển hóa hợp chất alkyl este thành hợp chất axit carboxylic, sự chuyển hóa này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ mạnh (kali trimetylsilanolat), chất xúc tác hydro-paladi, hoặc chất xúc tác paladi hóa trị không.

Khi phản ứng ghép cặp được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại cần được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II),

diclobis(trietylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen paladi(II) clorua; các hợp chất niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken(0); các hợp chất rodi như clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) (dime) và tris(triphenylphosphin)rodi(III) clorua; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như oxit đồng và đồng(I) ioddua; và các hợp chất platin. Ngoài ra, phối tử phosphin có thể được bổ sung vào phản ứng, và các ví dụ về phosphin như vậy bao gồm triphenylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen, và tri-*o*-tolylphosphin. Hơn nữa, bazơ có thể được bổ sung vào phản ứng, và các ví dụ về bazơ này bao gồm bazơ hữu cơ, bazơ vô cơ và loại tương tự.

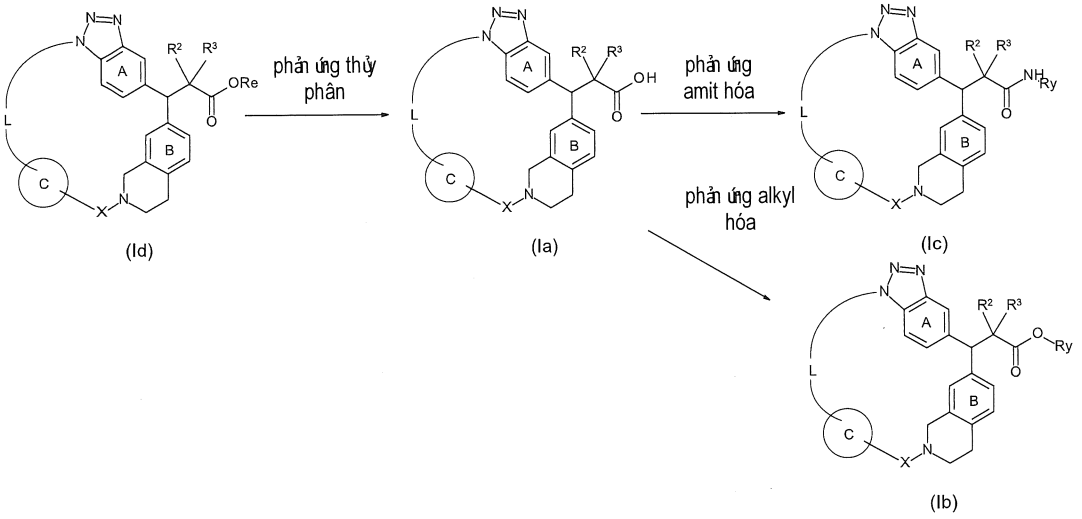
Khi phản ứng borat hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác cần được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen paladi(II) clorua. Hơn nữa, bazơ có thể được bổ sung vào phản ứng, và các ví dụ về bazơ này bao gồm bazơ hữu cơ, bazơ vô cơ và loại tương tự. Ngoài ra, các ví dụ về nguồn bo bao gồm pinacol diboran. Hơn nữa, nhóm borat este có thể được chuyển hóa thành nhóm axit boric bằng cách sử dụng amoni axetat và natri periodat làm chất phản ứng.

Khi phản ứng xyanua hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại cần được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen paladi(II) clorua; và xyanua như natri xyanua, kẽm xyanua và đồng xyanua. Ngoài ra, phối tử phosphin như 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen hoặc bột kẽm có thể được bổ sung vào phản ứng.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng, ví dụ, phương pháp sau đây.

Phương pháp sản xuất 1

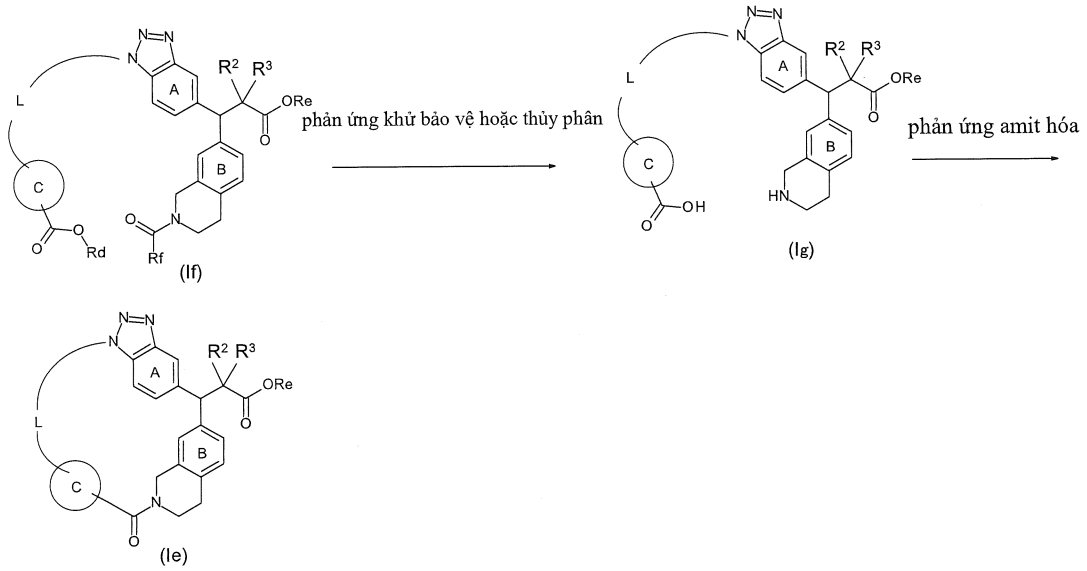
Hợp chất (Ia), hợp chất (Ib) và hợp chất (Ic), trong đó R^1 của hợp chất (I) là nhóm hydroxy, ORy và NHRy, tương ứng, có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó Re là nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *tert*-butyl), nhóm allyl hoặc nhóm benzyl, và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.

Phương pháp sản xuất 2

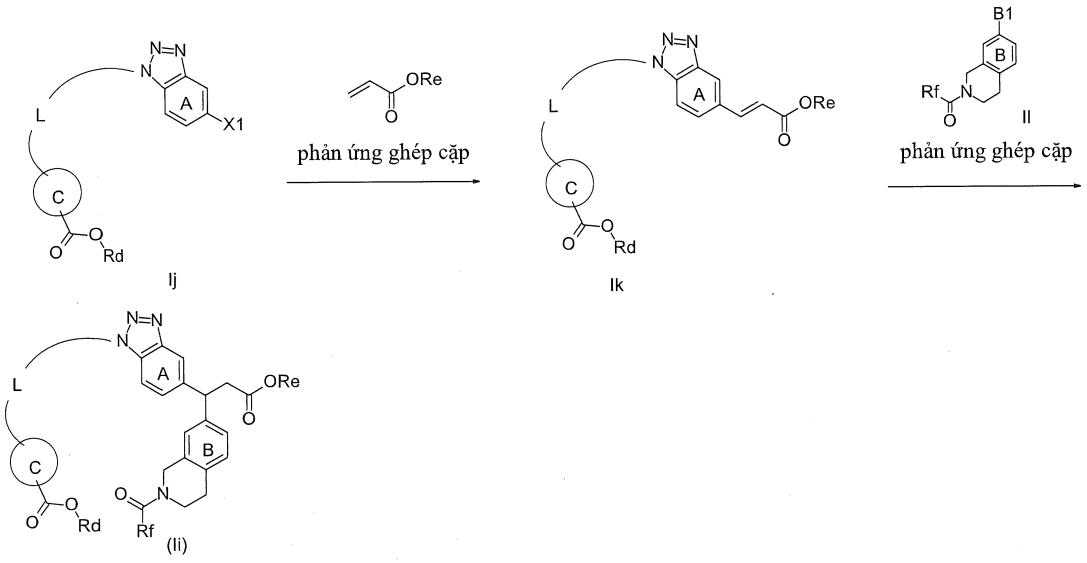
Hợp chất (Ie), trong đó X của hợp chất (Id) là C(=O), có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó Rd là nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *tert*-butyl), nhóm allyl hoặc nhóm benzyl; Rf là nhóm *tert*-butoxy hoặc nhóm benzyloxy; và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.

Phương pháp sản xuất 3

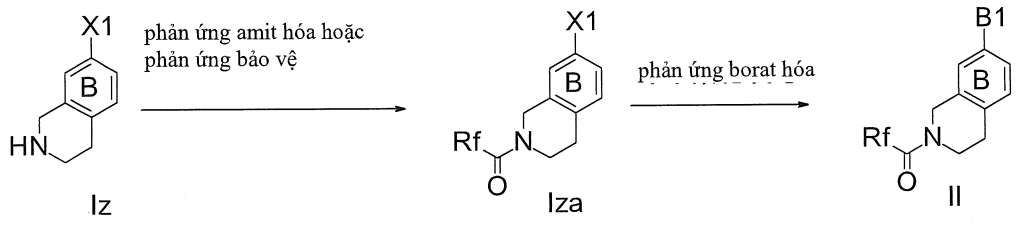
Hợp chất (Ii), trong đó R^2 và R^3 của hợp chất (If) là hydro, có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó X1 là nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iôt, nhóm sulfonyloxy được thế tùy ý (ví dụ, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, benzensulfonyloxy, *p*-toluensulfonyloxy và loại tương tự); B1 là nhóm bo (ví dụ, kali trifloborat ($-BF_3K$), nhóm axit boronic ($-B(OH)_2$), nhóm borat este ($-B(OR')_2$, trong đó R' là nhóm C_{1-6} alkyl) hoặc nhóm vòng của chúng (ví dụ, 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và loại tương tự); và các ký hiệu khác là như được xác định trên đây.

Phương pháp sản xuất 4

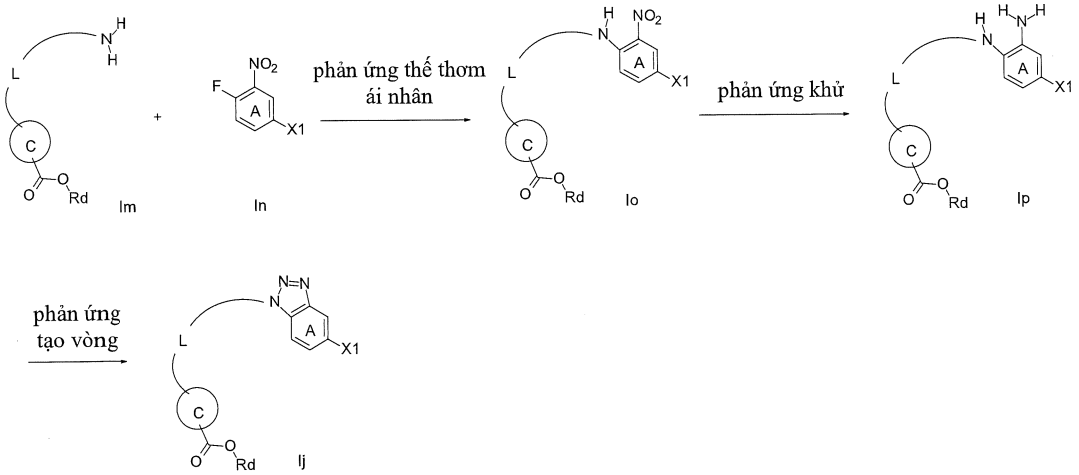
Hợp chất (Il) có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Phương pháp sản xuất 5

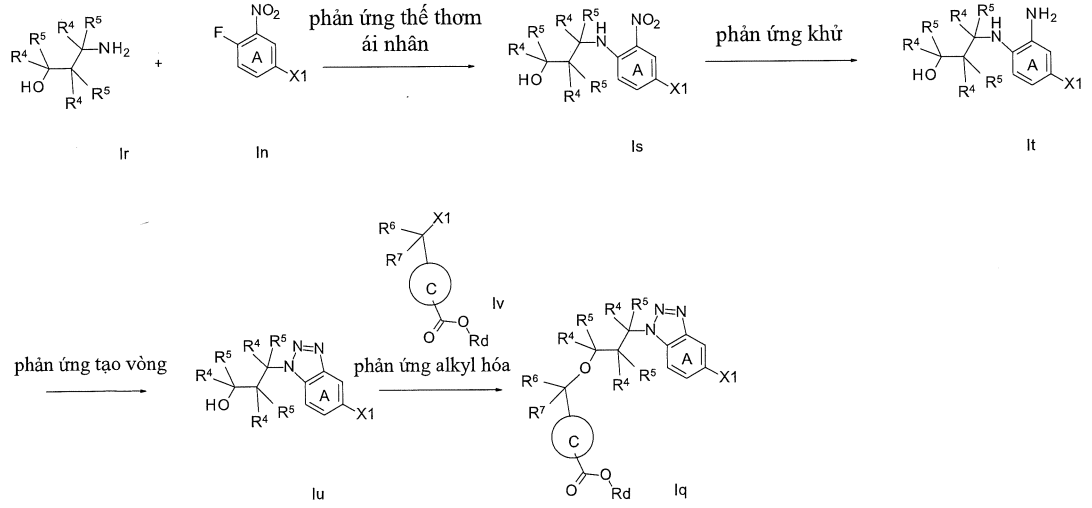
Hợp chất (Ij) có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Phương pháp sản xuất 6

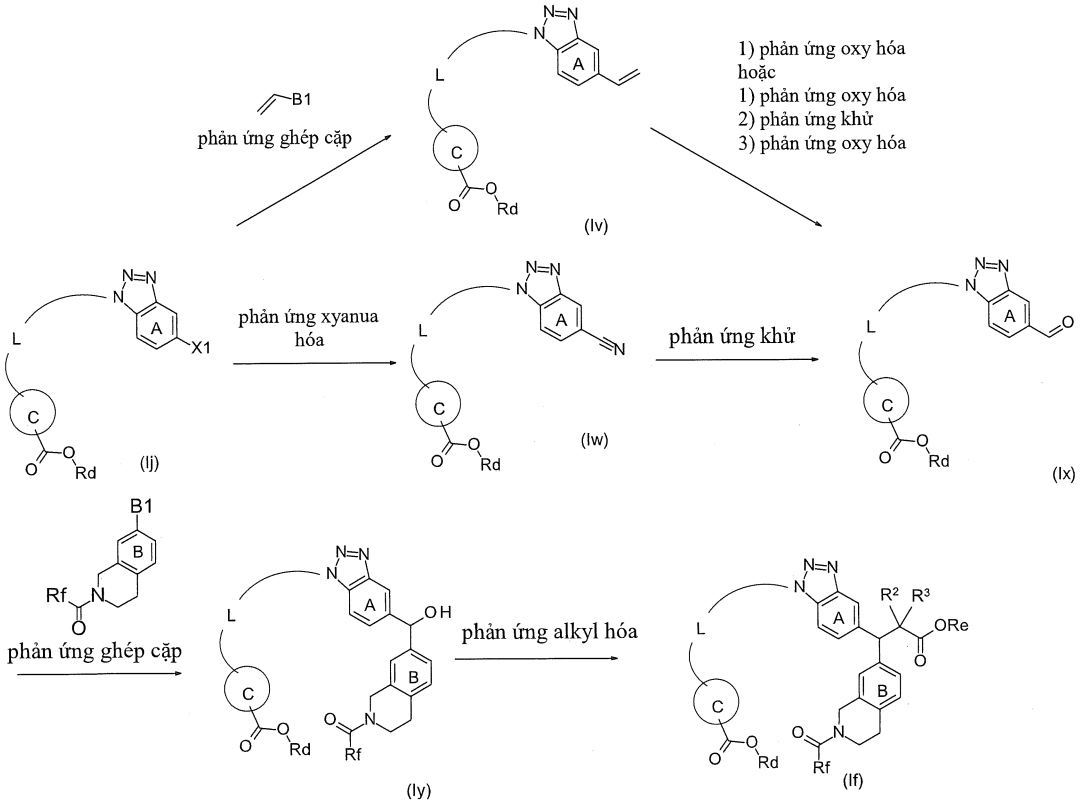
Hợp chất (Iq), trong đó L của hợp chất (Ij) là $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$, có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Phương pháp sản xuất 7

Hợp chất (If) có thể được tạo ra bằng phương pháp sau đây.



trong đó các ký hiệu ở công thức này là như được định nghĩa trên đây.

Ngoài ra, trong bước sản xuất hợp chất (I) từ các hợp chất nguyên liệu và/hoặc các hợp chất trung gian của quá trình sản xuất của hợp chất (I), hợp chất (I) có thể được tổng hợp, nếu muốn, bằng cách thực hiện một cách đơn giản phản ứng khử, phản ứng oxy hóa, phản ứng Wittig, phản ứng Horner-Emmons, phản ứng bảo vệ, phản ứng thế thơm ái nhân, phản ứng cộng ái nhân với carbanion, phản ứng Grignard, phản ứng azit hóa, phản ứng amit hóa khử, phản ứng tái sắp xếp Claisen, phản ứng Mitsunobu, phản ứng Wohl-Ziegler, phản ứng sulfonat este hóa, phản ứng Staudinger, phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy, phản ứng khử nước, phản ứng tạo vòng hoặc phản ứng chuyển vị đóng vòng, hoặc bằng cách thực hiện kết hợp hai hoặc nhiều phản ứng trong số chúng, tùy thuộc vào các nhóm thế khác nhau mà hợp chất (I) có thể có.

Khi phản ứng khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử cần được sử dụng bao gồm sắt; hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxyborohydrua, natri xyanoborohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H), natri borohydrua và tetrametylamoni triaxetoxyborohydrua; các boran như phức hợp boran tetrahydrofuran;

Raney niken; Raney coban; Pd/C; PtO_2; kẽm; hydro; axit formic; và trietylsilan. Khi liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon được khử, phản ứng khử có thể được thực hiện bằng phương pháp sử dụng chất xúc tác như paladi-cacbon, chất xúc tác Lindlar và loại tương tự. Khi nhóm nitro được khử, phản ứng khử cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sắt và amoni clorua. Khi nhóm xyano được khử, phản ứng khử cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất khử được mô tả trên đây và natri phosphinat. Khi axit carboxylic được khử, phản ứng khử cũng có thể được thực hiện bằng cách, sau khi tạo ra anhydrit axit hỗn hợp với isobutyl cloformat hoặc loại tương tự, sử dụng natri borohydrua. Bước này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chỉ một trong số các chất phản ứng, hoặc bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều chất trong số chúng một cách kết hợp.

Khi phản ứng oxi hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất oxy hóa cần được sử dụng bao gồm các preaxit như axit *m*-cloperbenzoic (mCPBA), hydro peroxit và *tert*-butyl hydroperoxit; các perclorat như tetrabutylamoni perclorat; các clorat như natri clorat; các clorit như natri clorit; periodat như natri periodat; các chất phản ứng iôt hóa trị cao như iodosylbenzen; các chất phản ứng có mangan như mangan dioxit và kali permanganat; chì như chì tetraaxetat; các chất phản ứng có crom như pyridinium clochromat (PCC), pyridinium dichromat (PDC) và chất phản ứng Jones; hợp chất halogen như *N*-bromosucxinimit (NBS); oxy; ozon; phức hợp trioxit-pyridin; oxalyl clorua-dimetylsulfoxit; osmi tetroxit; selen dioxit; và 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ).

Khi phản ứng Wittig được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng Wittig cần được sử dụng bao gồm alkyliden phosphoran. Alkyliden phosphoran có thể được điều chế bằng phương pháp vốn đã biết, ví dụ bằng cách cho phép muối phosphoni phản ứng với bazơ mạnh.

Khi phản ứng Horner-Emmons được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng cần được sử dụng bao gồm phosphonoaxetat este như metyl dimetylphosphonoaxetat và etyl dietylphosphonoaxetat; và bazơ như hydrua kim loại kiềm và lithi hữu cơ.

Khi phản ứng thế thơm ái nhân được thực hiện ở mỗi bước, đối với chất phản ứng, chất ái nhân (ví dụ, amin) và bazơ (ví dụ, bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ và loại tương tự) được sử dụng.

Khi phản ứng cộng ái nhân với cacbanion, phản ứng cộng tại vị trí 1,4 ái nhân với cacbanion (phản ứng cộng Michael) hoặc phản ứng thế ái nhân với cacbanion được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về bazơ cần được sử dụng để tạo ra cacbanion bao gồm lithi hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ, và bazơ hữu cơ.

Khi phản ứng Grignard được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng Grignard bao gồm aryl magie halogenua như phenyl magie bromua; và alkyl magie halogenua như metyl magie bromua. Chất phản ứng Grignard có thể được điều chế bằng phương pháp vốn đã biết, ví dụ, bằng cách cho phép alkyl halogenua hoặc aryl halogenua phản ứng với kim loại magie trong ete hoặc tetrahydrofuran ở dạng dung môi.

Khi phản ứng azit hóa của rượu, alkyl halogenua hoặc sulfonat este được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất azit hóa cần được sử dụng bao gồm diphenylphosphoryl azit (DPPA), trimetylsilyl azit và natri azit. Ví dụ, khi rượu được azit hóa, phản ứng azit hóa này có thể được thực hiện bằng phương pháp sử dụng diphenylphosphoryl azit và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilyl azit và axit Lewis, hoặc loại tương tự.

Khi phản ứng amin hóa khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử cần được sử dụng bao gồm natri triaxetoxyborohydrua, natri xyanoborohydrua, hydro và axit formic. Khi chất nền là hợp chất amin, các ví dụ về hợp chất carbonyl cần được sử dụng bao gồm, ngoài paraformaldehyt, các aldehyt như axetaldehyt và các xeton như xyclohexanon. Khi chất nền là hợp chất carbonyl, các ví dụ về amin cần được sử dụng bao gồm amoniac; amin bậc một như metylamin; và amin bậc hai như dimetylamin.

Khi phản ứng Mitsunobu được thực hiện ở mỗi bước, các azodicarboxylat este (ví dụ, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) và loại tương tự) và triphenylphosphin được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa cần được sử dụng bao gồm *N*-iodosucxinimit, *N*-bromosucxinimit (NBS), *N*-closucxinimit (NCS), brom và sulfuryl clorua. Hơn nữa, phản ứng này có thể được thúc đẩy bằng cách bổ sung nhiệt, ánh sáng, các chất khơi mào gốc như benzoyl peroxit và azobisisobutyronitril vào phản ứng.

Khi phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa cần được sử dụng bao gồm axit hydrohalic và halogenua axit của axit vô cơ; cụ thể là, axit hydrocloric, thionyl clorua và phospho oxyclorua cho sự clo hóa, và axit hydrobromic 48% cho sự brom hóa. Ngoài ra, phương pháp để thu được dạng alkyl halogenua từ rượu qua phản ứng giữa triphenylphosphin và cacrbon tetraclorua, cacbon tetrabromua hoặc loại tương tự có thể được sử dụng. Theo cách khác, phương pháp tổng hợp dạng alkyl halogenua qua toàn bộ phản ứng hai bước bao gồm bước chuyển hóa rượu thành sulfonat este, và cho phép nó phản ứng với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri ioddua cũng có thể được sử dụng.

Khi phản ứng sulfonat este hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất sulfonyl hóa cần được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, *p*-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrua và *p*-toluensulfonic anhydrua.

Khi phản ứng khử nước được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử nước cần được sử dụng bao gồm axit sulfuric, phospho pentaoxit, phospho oxyclorua, *N*,*N*'-dixyclohexylcarbodiimit, nhốm oxit và axit polyphosphoric.

Khi phản ứng tạo vòng được thực hiện ở mỗi bước, natri nitrit được sử dụng làm chất phản ứng, và dung môi axit như axit axetic và axit hydrocloric được sử dụng làm dung môi.

Khi phản ứng Staudinger được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng bao gồm phosphin như triphenylphosphin và nước.

Khi phản ứng chuyển vị đóng vòng được thực hiện ở mỗi bước, đối với chất xúc tác kim loại cần được sử dụng, hợp chất ruteni như Grubbs chất xúc tác thế hệ thứ 1,

Grubbs chất xúc tác thế hệ thứ 2 và Grubbs-Hoveyda chất xúc tác thế hệ thứ 2 được sử dụng.

Khi phản ứng tái sắp xếp Claisen được thực hiện ở mỗi bước, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt dung dịch phản ứng được tạo thành từ các thành phần và dung môi.

Khi phản ứng cộng ái nhân với cacbanion, phản ứng cộng tại vị trí 1,4 ái nhân với cacbanion (phản ứng cộng Michael) hoặc phản ứng thế ái nhân với cacbanion được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về bazơ cần được sử dụng để tạo ra cacbanion bao gồm lithi hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ, và bazơ hữu cơ.

Hợp chất thành phần và/hoặc các chất trung gian sản xuất của hợp chất (I) có thể ở dạng muối, và mặc dù chúng không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng đạt được, ví dụ, các muối và loại tương tự được sử dụng mà giống với muối mà hợp chất (I) và loại tương tự có thể tạo thành.

Các hợp chất thành phần và/hoặc hợp chất trung gian sản xuất của hợp chất (I), các đồng phân cấu hình (dạng E, Z) có thể được tạo ra, và tại thời điểm mà các đồng phân cấu hình (dạng E, Z) được tạo thành, chúng có thể được tách và được tinh chế bằng các phương pháp tách thông thường như phương pháp chiết, tái kết tinh, cất và sắc ký để tạo ra hợp chất tinh khiết. Ngoài ra, sự đồng phân hóa của liên kết đôi có thể đạt được qua gia nhiệt, chất xúc tác axit, phức hợp kim loại chuyển tiếp, chất xúc tác kim loại, chất xúc tác thuộc loại gốc, chiếu xạ quang học, chất xúc tác bazơ mạnh hoặc loại tương tự để thu được đồng phân tinh khiết tương ứng theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu The New Experimental Chemistry, vol. 14 (được biên tập bởi The Chemical Society of Japan), trang 251 đến 253; The Fourth Series of Experimental Chemistry, vol. 19 (được biên tập bởi The Chemical Society of Japan), trang 273 đến 274, và các phương pháp tương đương với chúng.

Khi hợp chất đích thu được ở dạng tự do qua các phản ứng được mô tả trên đây, nó có thể được chuyển hóa thành muối theo phương pháp thông thường, và khi hợp chất đích thu được ở dạng muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc muối khác

theo phương pháp thông thường. Hợp chất (I) thu được như vậy có thể được tách hoặc được tinh chế từ dung dịch phản ứng bằng các cách đã biết bất kỳ, ví dụ, sự chuyển tiếp dung môi, cô đặc, chiết dung môi, cất phân đoạn, kết tinh, tái kết tinh, sắc ký hoặc loại tương tự.

Hợp chất (I) thu được như vậy, các hợp chất trung gian phản ứng khác và các hợp chất thành phần của chúng có thể được tách hoặc được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp vốn đã biết, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp như chiết, cô đặc, trung hòa, lọc, cất, tái kết tinh, sắc ký cột, sắc ký lớp lỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (HPLC điều chế) và sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình (LC điều chế áp suất trung bình).

Hợp chất (I) có thể ở dạng muối, và muối của hợp chất (I) có thể được sản xuất theo phương pháp vốn đã biết. Ví dụ, khi hợp chất (I) là hợp chất bazơ, nó có thể được sản xuất bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, hoặc khi hợp chất (I) là hợp chất axit, nó có thể được sản xuất bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ.

Khi hợp chất (I) là solvat (ví dụ, hydrat), solvat của hợp chất đích có thể được tách khỏi hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp khác nhau như cất và kết tinh sau khi cho phép các hợp chất thành phần phản ứng trong dung môi thích hợp. Chất không phải solvat có thể được tạo ra bằng quá trình chuyển tiếp khử solvat của solvat qua sự tăng nhiệt độ, làm khô hoặc loại tương tự.

Khi hợp chất (I) có thể có các đồng phân đối quang, các đồng phân đối quang riêng rẽ và hỗn hợp của chúng đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, và các đồng phân này có thể được cho cách phân giải quang học hoặc có thể được sản xuất riêng rẽ, theo phương pháp vốn đã biết, nếu muốn.

Khi hợp chất (I) có mặt ở dạng các đồng phân cấu hình, đồng phân không đối quang, các đồng dạng hoặc loại tương tự, chúng có thể được tách theo cách tách hoặc tinh chế được mô tả trên đây, nếu muốn. Ngoài ra, khi hợp chất (I) là raxemat, nó có thể được tách thành dạng S và dạng R theo các cách phân giải quang học thông thường.

Khi hợp chất (I) có các đồng phân lập thể, sáng chế bao hàm đồng phân lập thể đơn hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (I) có thể là tiền dược chất. Tiền dược chất để chỉ hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) là kết quả của phản ứng với enzym, axit dạ dày hoặc loại tương tự trong các điều kiện sinh lý in vivo, tức là, hợp chất trải qua quá trình oxy hóa bằng enzym, quá trình khử, thủy phân hoặc loại tương tự để được chuyển hóa thành hợp chất (I) và hợp chất mà trải qua quá trình thủy phân hoặc loại tương tự bằng axit dạ dày hoặc loại tương tự để được chuyển hóa thành hợp chất (I).

Các ví dụ về tiền dược chất đối với hợp chất (I) bao gồm hợp chất với nhóm amino trong hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa và phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất với nhóm amino trong hợp chất (I) được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, tert-butyl hóa và loại tương tự); hợp chất với nhóm hydroxyl trong hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa và borat hóa (ví dụ, hợp chất với nhóm hydroxy trong hợp chất (I) được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, sucxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, dimetylaminometylcarbonyl hóa và loại tương tự); và hợp chất với nhóm carboxyl trong hợp chất (I) được este hóa và amit hóa (ví dụ, hợp chất với nhóm carboxyl trong hợp chất (I) được etyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimetylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phtalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl este hóa, metylamit hóa và loại tương tự). Các hợp chất này có thể được sản xuất từ hợp chất (I) theo phương án đã biết. Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất (I) có thể cũng là chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) trong các điều kiện sinh lý như được mô tả trong tài liệu "Pharmaceutical Research and Development", vol. 7, Design of Molecules, pp,163-198, được ban hành năm 1990 bởi HIROKAWA SHOTEN.

Hợp chất (I) hoặc tiền dược chất của nó (sau đây, có thể được gọi tắt là hợp chất theo sáng chế) có thể có hoạt tính hoạt hóa NRF2 in vivo tuyệt vời, và có thể hữu dụng làm chất ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa.

Hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là có dược lực học vượt trội (ví dụ, khả năng hấp thụ qua đường miệng, thời gian bán hủy của dược chất trong máu, khả năng truyền qua nội sọ, khả năng ổn định chuyển hóa) và có độc tính thấp (ví dụ, độc tính cấp, độc tính mạn tính, độc tính di truyền, độc tính sinh sản, độc tính tim, sự tương tác dược chất, khả năng sinh ung thư), và có thể được sử dụng an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú (ví dụ, người, khỉ, gia súc, ngựa, lợn, chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, cừu, dê) dưới dạng thuốc mà không có sự thay đổi hoặc ở dạng dược phẩm được tạo ra bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với chất mang dược dụng hoặc loại tương tự. Các ví dụ về việc sử dụng "ngoài đường tiêu hóa" bao gồm sử dụng dưới lưỡi, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong da, đặt ống truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong bụng và trong khối u, sử dụng cho vùng lân cận của khối u và loại tương tự, và sử dụng trực tiếp cho tổn thương.

Được tin rằng hợp chất theo sáng chế có hình dạng cố định vì nó có cấu trúc vòng lớn, và có hoạt tính hoạt hóa NRF2 vượt trội, và do đó, nó có thể thể hiện tính hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa và gây ra bởi ứng suất oxy hóa, như bệnh gan (ví dụ, bệnh viêm gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh tắc tĩnh mạch gan), bệnh xơ gan, bệnh ống mật (ví dụ, chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC)), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim, bệnh cao huyết áp động mạch phổi, bệnh nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, bệnh đau thắt ngực, bệnh nhồi máu não, xuất huyết não, phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ, chứng xơ cứng thận (ví dụ, chứng xơ cứng thận tăng huyết áp), bệnh động mạch ngoại biên (PAD), viêm tắc xơ cứng động mạch, rối loạn nhịp tim), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh xơ nang, bệnh hen, bệnh viêm phổi, viêm phổi sặc, viêm phổi kẽ, nhiễm trùng đường hô hấp, tổn thương phổi cấp, hội chứng

suy hô hấp cấp (ARDS), thiếu hụt α1-antitrypsin), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD), bệnh thận do đái tháo đường (DKD), tổn thương thận cấp tính (AKI), viêm cầu thận, viêm đài bể thận, viêm thận kẽ, bệnh xơ hóa cầu thận, hội chứng thận hư, viêm thận lupus, hội chứng Alport, bệnh lý thận IgA, thận đa nang), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, chứng mất trí, bệnh đột quỵ, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), thoái hóa dây sống tủy não (SCD), bệnh polyglutamin, bệnh prion, bệnh Huntington, chấn thương sọ não, bệnh động kinh, bệnh tự kỷ, bệnh trầm cảm, loạn dưỡng chất trắng não), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, bệnh thấp khớp mạn tính, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjoegren, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm đốt sống, bệnh phấn hoa, bệnh chất tạo keo), bệnh liên quan đến lối sống (ví dụ, bệnh đái tháo đường, bệnh tăng lipit huyết, bệnh béo phì, bệnh huyết áp cao, bệnh cholesterol máu cao) và biến chứng của nó (ví dụ, bệnh lý võng mạc tiểu đường, DKD, bệnh lý thần kinh do tiểu đường), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh thiếu máu tán huyết, bệnh thiếu máu (ví dụ, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh thiếu máu tan huyết), bệnh ung thư (ví dụ, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư thận, ung thư trực tràng, u melanin, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, bệnh bạch cầu), chứng suy mòn, bệnh dạ dày-ruột (ví dụ, rối loạn dạ dày-ruột chức năng, loét dạ dày, viêm thực quản trào ngược, viêm tụy), bệnh nội tiết (ví dụ, hội chứng Cushing, bệnh Hashimoto), bệnh mắt (ví dụ, thoái hóa điểm vàng do tuổi, rối loạn nội mô giác mạc, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), viêm mắt, đau mắt, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh đục nhân mắt, bệnh khô mắt), bệnh về da (ví dụ, bệnh vảy nến, viêm da, viêm da do tia xạ, bong biểu bì bọng nước, viêm dạ dị ứng, viêm miệng), suy giảm việc lành vết thương, bệnh về xương (ví dụ, chứng loãng xương, bệnh xương hệ thống, gãy xương), nhiễm virut (ví dụ, virut HIV, cytomegalovirut, virut hợp bào hô hấp, virut cúm), nhiễm độc kim loại nặng (ví dụ, nhiễm độc chì, nhiễm độc thủy ngân), nhiễm độc thuốc trừ sâu bệnh (ví dụ, nhiễm độc thuốc diệt cỏ mạnh, nhiễm độc phospho hữu cơ), rối loạn do dược chất (ví dụ, rối loạn thận do dược chất, rối loạn gan do dược chất (ví dụ, rối loạn gan do axetaminophen), rối loạn phổi do dược chất (ví dụ, đau lưng dưới, đau dây thần

kinh hông, thoát vị đĩa đệm, đau cổ, cứng vai), chứng đau (ví dụ, đau xơ cơ, đau thần kinh), chấn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu và sốc sau khi ghép và phẫu thuật tạng, lão hóa, lão nhi, tăng vận động (ví dụ, chứng thiểu cơ), bệnh tiết niệu (ví dụ, rối loạn đi tiểu), bệnh nha khoa (ví dụ, bệnh nha chu), bệnh tai mũi họng (ví dụ, khó nghe), chứng say độ cao, hội chứng mệt mỏi mạn tính, và chứng tóc thưa. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện sự tăng cường tác dụng điều trị bệnh ung thư và tác dụng cải thiện tỉ lệ sống bằng cách sử dụng kết hợp với chất chống ung thư miễn dịch (ví dụ, kháng thể ức chế điểm kiểm tra miễn dịch). Hơn nữa, nó có thể thể hiện hoạt tính thúc đẩy tái sinh (ví dụ, chất thúc đẩy tái sinh gan sau khi phẫu thuật cắt bỏ gan).

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể, được dựa trên hoạt tính hoạt hóa NRF2 của nó, hữu dụng là chất ngăn ngừa hoặc trị liệu cho bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan do rượu, rối loạn gan do dược chất), bệnh ống mật (ví dụ, chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC)), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), nhiễm độc axetaminophen, bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, hoặc loại tương tự.

Liều lượng hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào đường sử dụng, triệu chứng và loại tương tự. Ví dụ, đối với việc sử dụng qua đường uống cho bệnh nhân bị bệnh viêm gan (người lớn, thể trọng 40 đến 80 kg, ví dụ, 60 kg), liều dùng là, ví dụ, 0,001 đến 1000 mg/kg khối lượng cơ thể/ngày, tốt hơn là 0,01 đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể/ngày, và tốt hơn nữa là 0,1 đến 10 mg/kg khối lượng cơ thể/ngày. Lượng này có thể được sử dụng ở từ một đến ba phần mỗi ngày.

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng hợp chất theo sáng chế đơn nhất hoặc ở dạng dược phẩm được tạo thành bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với chất mang dược dụng theo phương pháp (ví dụ, các phương pháp được mô tả trong Điển dược của Nhật Bản) mà vốn đã biết là phương pháp sản xuất chế phẩm

dược. Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong da, đặt ống truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo và trong màng bụng, và sử dụng cho vết thương) ở dạng, ví dụ, viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén được bao màng, viên nén dưới lưỡi, viên nén phân ra trong miệng, trong má hoặc loại tương tự), viên tròn, dạng bột, dạng hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm, viên vi nang), viên ngậm, siro, dạng lỏng, nhũ tương, huyền phù, chế phẩm giải phóng có kiểm soát (ví dụ, chế phẩm giải phóng tức thì, chế phẩm giải phóng kéo dài, viên vi nang giải phóng kéo dài), sol khí, màng (ví dụ, màng phân rã trong miệng, màng bám dính dịch niêm mạc miệng), tiêm (ví dụ, tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong bụng), truyền nhỏ giọt, chế phẩm loại hấp thụ qua da, thuốc mỡ, nước thơm, miếng dán áp da, viên đạn (ví dụ, viên đạn đặt trực tràng, viên đạn đặt âm đạo), viên kết, chế phẩm dùng cho mũi, chế phẩm dùng cho phổi (hít), dạng nhỏ mắt hoặc loại tương tự.

Đối với "chất mang dược dụng" được mô tả trên đây, nhiều loại chất mang hữu cơ hoặc vô cơ mà đã được sử dụng phổ biến làm các nguyên liệu bào chế (nguyên liệu ban đầu) được sử dụng. Ví dụ, tá dược, chất làm trơn, chất gắn kết, chất gây rã và chất tương tự được sử dụng cho chế phẩm rắn, và dung môi, chất hỗ trợ hòa tan, chất tạo huyền phù, chất gây đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu và loại tương tự được sử dụng cho chế phẩm dạng lỏng. Ngoài ra, nếu cần, chất phụ gia chế phẩm như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu và chất tạo ngọt có thể cũng được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, đường trắng, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh và axit silicic khan nhẹ.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, đá talc và silic dioxit keo.

Các ví dụ về chất gắn kết bao gồm xenluloza kết tinh, đường trắng, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metyl xenluloza và natri carboxymetyl xenluloza.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl tinh bột và L-hydroxypropyl xenluloza.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, rượu, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô và dầu ôliu.

Các ví dụ về chất hỗ trợ hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, tris-aminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat và natri xitrat.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit lauryl aminopropionic, lecithin, benzalkonium clorua, benzetonium clorua và glycerin monostearat; và các polyme ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropyl xenluloza.

Các ví dụ về chất tạo đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin và D-mannitol.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm của muối phosphat, muối axetat, muối carbonat và muối xitrat.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm rượu benzylic.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm para-oxybenzoat este, clobutanol, rượu benzylic, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic và axit sorbic.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm muối sulfit, axit ascorbic, α-tocopherol.

Dược phẩm có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường bằng việc bổ sung hợp chất theo sáng chế ở tỉ lệ thông thường là 0,01 đến 100% (khối lượng/khối lượng) và tốt hơn là 0,1 đến 95% (khối lượng/khối lượng) so với tổng lượng chế phẩm mặc dù tỉ lệ này thay đổi tùy thuộc vào dạng liều, phương pháp sử dụng, chất mang và loại tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thành phần hoạt tính khác (sau đây được gọi tắt là dược chất đi kèm).

Là dược chất đi kèm, hợp chất mà có thể có tác dụng ngăn ngừa và/hoặc điều trị chống lại bệnh do ứng suất oxy hóa hoặc muối của nó có thể được kết hợp một cách thích hợp tùy thuộc vào bệnh là đích điều trị. Các ví dụ về hợp chất mà có thể có tác dụng ngăn ngừa và/hoặc điều trị chống lại bệnh do ứng suất oxy hóa hoặc muối của nó bao gồm chất trợ tim như digoxin, chất chủ vận β như dobutamin, chất ức chế β như carvedilol, dược chất gây giãn mạch như nitroglyxerin, prostaxyclin và riociguat, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin như ramipril, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II như candesartan, thuốc lợi tiểu như hydroclothiazit và furosemit, chất đối kháng thụ thể canxi như amlodipin, các chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng như eplerenon, chất đối kháng thụ thể endothelin như bosentan, thuốc chống đông máu như rivaroxaban, thuốc hủy tiểu cầu như clopidogrel, thuốc chống bệnh tiểu đường như metformin, alogliptin, pioglitazon và ipragliflozin, thuốc cải thiện loạn lipit máu như atorvastatin, fenofibrat, ezetimibe và niacin, thuốc kháng viêm như roflumilast, chất chủ vận thụ thể adrenergic β-2 như salbutamol, các chế phẩm steroit, tiền chất Dopamin như levodopa, chất ức chế monoamin oxidaza B như selegilin, và thuốc chống tiết cholin như biperiden. Các ví dụ khác về thuốc đi kèm bao gồm chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch như kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1 và kháng thể kháng CTLA-4.

Bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với thuốc đi kèm, các tác dụng vượt trội có thể đạt được, như:

(1) liều lượng có thể được giảm so với sử dụng đơn của hợp chất theo sáng chế hoặc dược chất đi kèm;

(2) dược chất để được kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được chọn tùy thuộc vào các triệu chứng của bệnh nhân (triệu chứng nhẹ, triệu chứng nặng và loại tương tự);

(3) khoảng thời gian điều trị có thể được đặt lâu bằng cách chọn dược chất đi kèm có cơ chế hoạt động khác với cơ chế hoạt động của hợp chất theo sáng chế;

(4) tác dụng điều trị kéo dài có thể được thiết kế bằng cách chọn dược chất đi kèm có cơ chế hoạt động khác với hợp chất theo sáng chế; và

(5) tác dụng hiệp đồng có thể đạt được bằng cách sử dụng kết hợp của hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm.

Sau đây, việc sử dụng kết hợp của hợp chất theo sáng chế với dược chất đi kèm được đề cập đến là "chế phẩm kết hợp theo sáng chế".

Dựa vào việc sử dụng chế phẩm kết hợp theo sáng chế, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm không bị giới hạn, và hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó và dược chất đi kèm hoặc dược phẩm của nó có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng đồng thời, hoặc có thể được sử dụng ở thời gian khác nhau. Liều lượng của dược chất đi kèm có thể được xác định theo liều lượng mà được sử dụng về mặt lâm sàng, và có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, sự kết hợp và loại tương tự.

Chế độ sử dụng của chế phẩm kết hợp theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và đầy đủ là hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm được kết hợp khi sử dụng. Các ví dụ về chế độ sử dụng như vậy bao gồm (1) sử dụng chế phẩm đơn thu được bằng cách phối chế đồng thời hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm, (2) sản phẩm đồng thời hai loại chế phẩm thu được bằng cách phối chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm qua cùng đường sử dụng, (3) sử dụng hai loại chế phẩm thu được bằng cách phối chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm qua cùng đường sử dụng nhưng với sự khác nhau về thời gian, (4) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm thu được bằng cách phối chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm qua các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai loại chế phẩm thu được bằng cách phối chế riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm qua các đường sử dụng khác nhau với thời gian sử dụng khác nhau (ví dụ, sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm theo thứ tự được mô tả, hoặc theo thứ tự đảo ngược) và loại tương tự.

Chế phẩm kết hợp theo sáng chế có độc tính thấp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế và/hoặc dược chất đi kèm được mô tả trên đây có thể được kết hợp với chất mang dược dụng theo phương pháp đã biết để bào chế dược phẩm như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường và viên nén được phủ màng), dạng bột, dạng hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm), dạng lỏng, dạng tiêm, dạng viên đạn, chất giải phóng kéo dài và loại tương

tự. Các chế phẩm này có thể được sử dụng an toàn qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, sử dụng tại chỗ, qua trực tràng, trong tĩnh mạch). Có thể sử dụng tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc sử dụng trong cơ quan hoặc sử dụng trực tiếp cho vết thương.

Các ví dụ về chất mang dược dụng mà có thể được sử dụng để sản xuất chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm nhiều loại chất mang hữu cơ hoặc vô cơ mà được sử dụng phổ biến làm nguyên liệu bào chế. Ví dụ, tá dược, chất làm trơn, chất gắn kết và chất gây rã có thể được sử dụng cho chế phẩm rắn. Đối với chế phẩm dạng lỏng, dung môi, chất hỗ trợ hòa tan, chất tạo huyền phù, chất tạo đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu và chất tương tự có thể được sử dụng. Hơn nữa, nếu cần, các chất phụ gia thông thường như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất hấp thụ và chất làm ướt có thể được sử dụng một cách thích hợp ở lượng thích hợp.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, đường trắng, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh và axit silicic khan nhẹ.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, đá talc và silic dioxit keo.

Các ví dụ về chất gắn kết bao gồm xenluloza kết tinh, đường trắng, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metyl xenluloza và natri carboxymetyl xenluloza.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl tinh bột và L-hydroxypropyl xenluloza.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, rượu, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô và dầu ôliu.

Các ví dụ về chất hỗ trợ hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, tris-aminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat và natri xitrat.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit lauryl aminopropionic, lecithin, benzalkonium

clorua, benzetonium clorua và glycerin monostearat; và các polyme ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropyl xenluloza.

Các ví dụ về chất tạo đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin và D-mannitol.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm của muối phosphat, muối axetat, muối carbonat và muối xitrat.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm rượu benzylic.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm para-oxybenzoat este, clobutanol, rượu benzylic, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic và axit sorbic.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm muối sulfit, axit ascorbic, α-tocopherol.

Tỉ lệ trộn của hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh và loại tương tự.

Ví dụ, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế, nhưng thường từ khoảng 0,01 đến 100% theo khối lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến 50% theo khối lượng, và còn tốt hơn là khoảng từ khoảng 0,5 đến 20% theo khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng của dược chất đi kèm trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế, nhưng thường từ khoảng 0,01 đến 100% theo khối lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến 50% theo khối lượng, và còn tốt hơn là khoảng từ khoảng 0,5 đến 20% theo khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng các chất phụ gia như chất mang trong chế phẩm kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng chế phẩm, nhưng thông thường từ khoảng 1 đến 99,99% khối lượng, và tốt hơn là khoảng từ khoảng 10 đến 90% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế và dược chất đi kèm được bào chế riêng rẽ, các hàm lượng của chúng có thể là các hàm lượng như nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với sự tham chiếu đến các Ví dụ, Ví dụ thử nghiệm, và Ví dụ bào chế sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế, và có thể được thay đổi trong phạm vi mà không tách khỏi phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ sau đây, "nhiệt độ phòng" thường để chỉ khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Các tỉ lệ được thể hiện trong các dung môi hỗn hợp chỉ tỉ lệ thể tích trừ khi được lưu ý là khác. % để chỉ % theo khối lượng trừ khi được lưu ý là khác.

Sự rửa giải trong sắc ký cột trong các Ví dụ được thực hiện dưới sự quan sát bằng TLC (Sắc ký lớp mỏng) trừ khi được đề cập đến là khác. Trong quan sát TLC, 60 F254 được sản xuất bởi Merck KGaA được sử dụng làm đĩa TLD, và dung môi mà được sử dụng làm dung môi rửa giải trong sắc ký cột được số lượng ở dạng dung môi phát triển. Ngoài ra, máy dò UV được sử dụng để phát hiện. Trong sắc ký cột silica gel, khi NH được mô tả, silica gel liên kết aminopropylsilan được sử dụng, và khi Diol được mô tả, silica gel liên kết 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propylsilan được sử dụng. Trong HPLC (Sắc ký lỏng hiệu năng cao), khi C18 được mô tả, silica gel liên kết octadexyl được sử dụng. Các tỉ lệ của các dung môi rửa giải chỉ ra các tỉ lệ thể tích trừ khi được lưu ý là khác.

Trong các Ví dụ sau đây, các từ viết tắt được mô tả dưới đây sẽ được sử dụng.

mp: nhiệt độ nóng chảy

MS: phổ khối

M: nồng độ mol

N: tính chuẩn

$CDCl_3$: cloroform được đoteri hóa

DMSO-d_6: dimetylsulfoxit được đoteri hóa

^{1}H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: Sắc ký lỏng phổ khối

ESI: ion hóa phun điện

EtOAc: etyl axetat

APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển

DMF: *N*,*N*-dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxit

DMAP: *N*,*N*-dimetylamino-4-aminopyridin

Et: etyl

EDCI: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

HATU: 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

PPh_3: triphenylphosphin

THF: tetrahydrofuran

CPME: xyclopentyl metyl ete

AcOH: axit axetic

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

Boc: tert-butoxycarbonyl

Ts: *p*-toluensulfonyl

TBTU: 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazolium 3-oxit tetrafloborat

KHMDS: kali hexametyl disilazit

BuLi: butyllithi

COD: 1,5-xyclooctadien

DCM: diclometan

DEAD: dietyl azodicarboxylat

DIPEA: diisopropyletylamin

DMA: *N*,*N*-dimetylacetamit

dba: dibenzylideneaxeton

dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

iPr: isopropyl

NBS: *N*-bromosucxinimit

NMM: *N*-metylmorpholin

TFA: Axit trifloroaxetic

TLC: sắc ký lớp mỏng

TMS: Trimetylsilyl

HPLC điều chế pha đảo: Phương pháp A

HPLC điều chế được thực hiện trên thiết bị tinh chế tự động Waters. Tên cột: YMC Triart C18 (100 x 30 mm, 5µm) vận hành tại nhiệt độ môi trường xung quanh và tốc độ dòng là 30 mL/phút. Pha động: A = 20mM Amoni Bicarbonat trong nước, B=Axetonitril; Đặc điểm Gradien: Thành phần ban đầu pha động là 80% A và 20% B, sau đó 60% A và 40% B trong 2 phút, sau đó đến 20% A và 80% B trong 12 phút, sau đó đến 5% A và 95% B trong 13 phút, giữ thành phần này lên đến 15 phút để rửa cột, sau đó trở lại thành phần ban đầu trong 16 phút và giữ tới 18 phút.

HPLC điều chế không đối xứng pha đảo: Phương pháp B

HPLC điều chế được thực hiện trên thiết bị tinh chế tự động Waters. Tên cột: REFLECT I xenluloza C (250 x 21,2 mm, 5µm) vận hành tại nhiệt độ môi trường xung quanh và tốc độ dòng là 16 mL/phút. Pha động: A = 0,1% TFA trong nước, B=Axetonitril; Đặc điểm Gradien: Thành phần ban đầu pha động là 80% A và 20% B, sau đó 70% A và 30% B trong 2,5 phút, sau đó đến 55% A và 45% B trong 6 phút, sau đó đến 15% A và 85% B trong 25 phút, sau đó đến 5% A và 95% B trong 26 phút, giữ thành phần này lên

đến 30 phút để rửa cột, sau đó trở lại thành phần ban đầu trong 30,5 phút và giữ tới 6 phút.

HPLC điều chế không đối xứng pha bình thường: Phương pháp C

HPLC điều chế được thực hiện trên Agilent Prep-HPLC. Tên cột: Chiralpak IA (21,0 x 250 mm, 5µm) vận hành tại nhiệt độ môi trường xung quanh và tốc độ dòng là 21 mL/phút. Pha động: Hexan/DCM/EtOH/TFA : 70/15/15/0,1; Đặc điểm Gradien: Thành phần ban đầu pha động là 80% A và 20% B, sau đó 70% A và 30% B trong 2,5 phút, sau đó đến 55% A và 45% B trong 6 phút, sau đó đến 15% A và 85% B trong 25 phút, sau đó đến 5% A và 95% B trong 26 phút, giữ thành phần này lên đến 30 phút để rửa cột, sau đó trở lại thành phần ban đầu trong 30,5 phút và giữ tới 6 phút.

HPLC điều chế không đối xứng pha bình thường: Phương pháp D

HPLC không đối xứng được thực hiện trên hệ thống tinh chế thủ công Waters với Bơm gradien bộ tứ 2545 và máy phát hiện UV 2489. Tên cột: Chiralpak IA (250 x 21,2 mm, 5µm) vận hành tại nhiệt độ môi trường xung quanh và tốc độ dòng là 26 mL/phút. Pha động: A =Etanol, B=0,1% TEA trong n-Hexan; Đặc tính đẳng dòng: A : B = 30% : 70%, cùng thành phần được giữ lên đến trong tổng thời gian chạy là 35 phút. Máy phát hiện được lập trình tại bước sóng của hợp chất, tức là 293 nm và sự điều chế mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng Metanol và DCM.

Đối với ^{1}H NMR, NMR biến đổi ôn nhiệt được sử dụng cho phép đo. Để phân tích, ACD/SpecManager (tên sản phẩm) hoặc loại tương tự được sử dụng. Các đỉnh rất thoải của các proton như các đỉnh cho các nhóm hydroxy hoặc nhóm amino không được mô tả.

MS được đo bằng LC/MS. Đối với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Đối với các dữ liệu, các giá trị được đo (được tìm

thấy) được mô tả. Thông thường, các đỉnh ion phân tử (như $[M+H]^+$ và $[M-H]^-$) được quan sát thấy, nhưng ví dụ, trong trường hợp hợp chất có *tert*-butoxycarbonyl, đỉnh đối với nhóm *tert*-butoxycarbonyl hoặc nhóm *tert*-butyl bị giải hấp có thể được quan sát ở dạng ion mảnh, và trong trường hợp hợp chất có nhóm hydroxy, đỉnh đối với H_2O bị giải hấp có thể được quan sát thấy ở dạng ion mảnh. Trong trường hợp muối, đỉnh ion phân tử của dạng tự do và đỉnh ion mảnh thường được quan sát thấy.

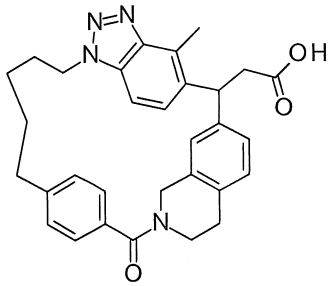
Đơn vị của nồng độ mẫu (c) trong sự quay quang ($[\alpha]_D$) là g/100 mL.

Đối với giá trị phân tích cơ bản (Anal.), giá trị được tính (Calcd) và giá trị được đo (Được phát hiện) được mô tả.

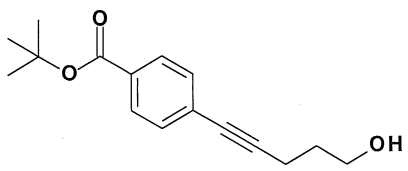
Mô hình nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng tia X đặc trưng Cu-Kα của Rigaku Ultima IV, và các đỉnh đặc trưng được mô tả.

Ví dụ 1

Axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



A) *tert*-Butyl 4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)benzoat

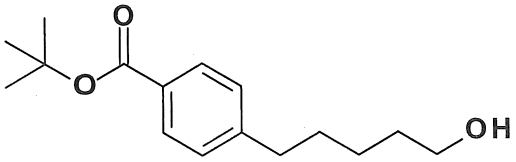


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-iodobenzoat (3,68 g), 4-pentyn-1-ol (1,32 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (425 mg), đồng ioddua (46,1 mg), và trietylamin (20 ml) được khuấy tại

nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung etyl axetat tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,15 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,1 Hz).

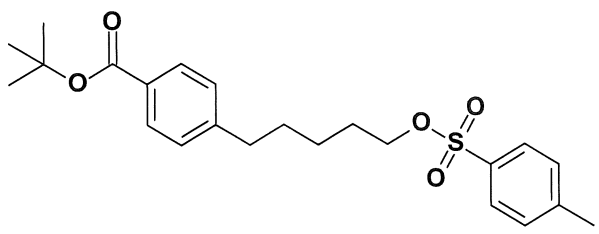
B) *tert*-Butyl 4-(5-hydroxypentyl)benzoat



tert-Butyl 4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)benzoat (3,15 g) và huyền phù của paladi/cacbon (500 mg) trong etanol (50 ml) được khuấy trong điều kiện khí quyển hydro qua đêm. Paladi/cacbon được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (3,05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23-1,34 (2H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,51-1,65 (11H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 4,34 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

C) *tert*-Butyl 4-{5-[(4-metylbenzen-1-sulfonyl)oxy]pentyl}benzoat

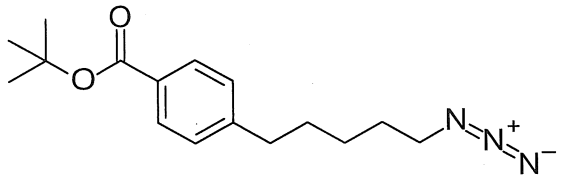


Dung dịch của *tert*-butyl 4-(5-hydroxypentyl)benzoat (22,4 g) trong tetrahydrofuran (200 ml), trietylamin (17,2 g), *p*-toluensulfonyl clorua (19,4 g) và 4-

dimetylaminopyridin (1,04 g) được bổ sung tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, *p*-toluensulfonyl clorua (19,4 g) và trietylamin (8,6 g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm tại 60°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng, trietylamin (8,6 g) và *p*-toluensulfonyl clorua (19,4 g) được bổ sung thêm, và dung dịch phản ứng được khuấy tại 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung etyl axetat tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (30,2 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,32 (2H, m), 1,39-1,67 (13H, m), 2,41 (3H, s), 2,56 (2H, br t, J = 7,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, br d, J = 7,9 Hz), 7,79 (4H, br t, J =9,0 Hz).

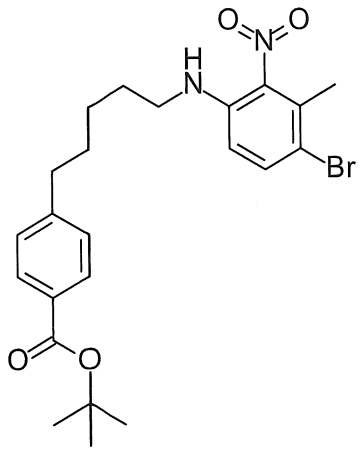
D) *tert*-Butyl 4-(5-azidopentyl)benzoat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-{5-[(4-metylbenzen-1-sulfonyl)oxy]pentyl}benzoat (30,2 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (150 ml), natri ioddua (10,8 g) và natri azit (9,39 g) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung etyl axetat tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (18,8 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,40 (2H, m), 1,47-1,69 (13H, m), 2,64 (2H, br t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,33 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 7,9 Hz).

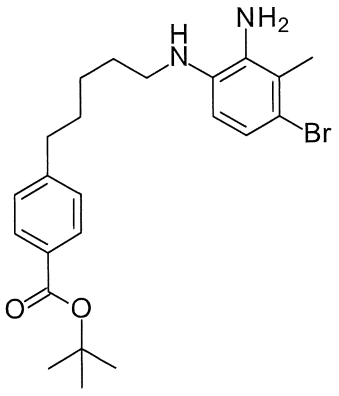
E) *tert*-Butyl 4-[5-(4-bromo-3-metyl-2-nitroanilino)pentyl]benzoat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-(5-azidopentyl)benzoat (141 mg) trong tetrahydrofuran (1 ml) và nước (1 ml), triphenylphosphin (128 mg) được bổ sung tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ, và sau đó được cô đặc. Dung dịch của cặn trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) được bổ sung kali cacbonat (135 mg) và 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitro-benzen (101 mg) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C qua đêm. Hỗn hợp được bổ sung nước tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (189 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35-1,52 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,61-1,78 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13 (2H, q, J = 6,5 Hz), 5,68 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,0 Hz).

F) *tert*-Butyl 4-[5-(2-amino-4-bromo-3-metylanilino)pentyl]benzoat

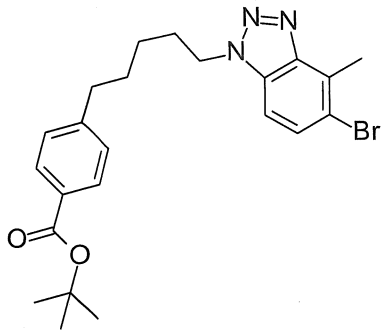


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-[5-(4-bromo-3-metyl-2-nitro-anilino)pentyl]benzoat (9,27 g), amoni clorua (5,19 g), iron (5,42 g), etanol (100 ml), etyl axetat (30 ml), và nước (50 ml) được khuấy tại 85°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc, và chất lọc được cô đặc đến một nửa thể tích. Hỗn hợp thu được được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (7,4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,69 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,65 (2H, br t, J = 7,3 Hz), 2,86-3,14 (2H, m), 4,44-4,71 (3H, m), 6,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 447,2 $[M+H]^+$.

G) *tert*-Butyl 4-[5-(5-bromo-4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)pentyl]benzoat

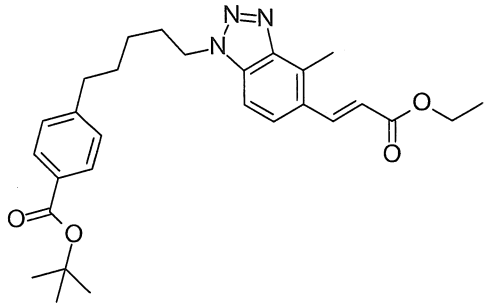


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-[5-(2-amino-4-bromo-3-metylanilino)pentyl]benzoat (7,4 g) trong axit axetic (80 ml) được bổ sung dung dịch nước (25 ml) của natri nitrit (2,28 g) tại nhiệt độ phòng qua 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước, dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) và sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,28 (2H, m), 1,49-1,65 (11H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, br t, J = 7,6 Hz), 2,72 (3H, s), 4,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (2H, s), 7,75 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 458,2 $[M+H]^+$.

H) *tert*-Butyl 4-(5-{5-[(1*E*)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}pentyl)benzoat

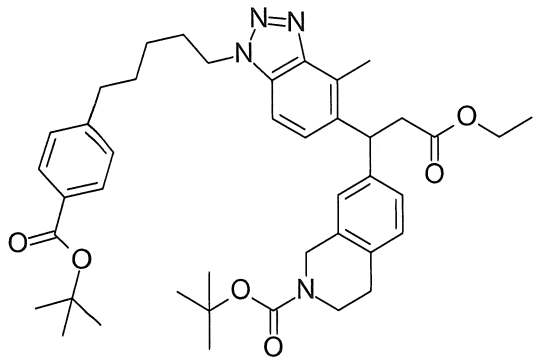


Dung dịch của tert-butyl 4-[5-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)pentyl]benzoat (4,8 g), etyl acrylat (6,85 ml), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (7,72 mL) trong *N*,*N*-dimetylformamit (50 ml) được bổ sung tri(*o*-tolyl)phosphin (0,96 g) và paladi axetat (353 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. Ngoài ra, hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl acrylat (6,9 ml), *N*,*N*-diisopropyletylamin (7,72 mL), tri(*o*-tolyl)phosphin (0,96 g) và paladi axetat (353 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp thu được được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) và sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,84 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,44-1,67 (11H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,58 (2H, br t, J = 7,2 Hz), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,69 (2H, br t, J = 6,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,21 (2H, br d, J = 7,7 Hz), 7,61-7,78 (3H, m), 7,91-8,14 (2H, m).

MS m/z 478,3 $[M+H]^+$.

I) *tert*-Butyl 7-[1-(1-{5-[4-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl]pentyl}-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-etoxy-3-oxopropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat

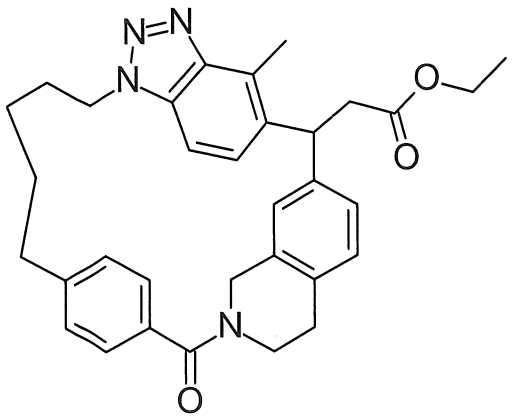


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-(5-{5-[(1*E*)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl}pentyl)benzoat (4,8 g), tert-butyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (10,8 g), natri dodexyl sulfat (1,45 g), và trietylamin (4,2 ml) trong CPME (100 ml) và nước (50 ml) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien)rodi (I) dime (496 mg). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 4 giờ dưới khí quyển argon. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (6,55 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,32-1,43 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,54-1,60 (9H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,62 (2H, br t, J = 7,3 Hz), 2,71-2,79 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,95-3,22 (2H, m), 3,49-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,45-4,51 (2H, m), 4,56 (2H, br t, J = 6,8 Hz), 4,88-5,09 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 7,03 (2H, s), 7,17 (2H, br d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,31-7,39 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,0 Hz).

MS m/z 711,5 $[M+H]^+$.

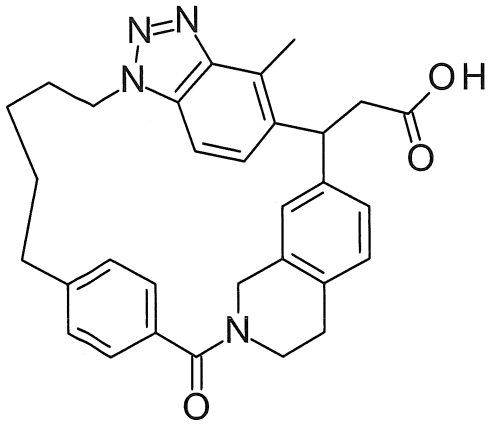
J) Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat



Dung dịch của tert-butyl 7-[1-(1-{5-[4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]pentyl}-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-etoxy-3-oxopropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (6,55 g) trong CPME (10 ml) được bổ sung dung dịch 4N HCl/CPME (70 ml) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó được cô đặc. Hỗn hợp thu được được bổ sung tetrahydrofuran, và hỗn hợp này được cô đặc. Dung dịch của cặn thu được và *N*,*N*-diisopropyletylamin (9,65 mL) trong *N*,*N*-dimetylformamit (30 ml) được bổ sung theo giọt vào dung dịch của HATU (5,25 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (150 ml) qua 1 giờ. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,59 g).

MS m/z 537,4 $[M+H]^+$.

K) Axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

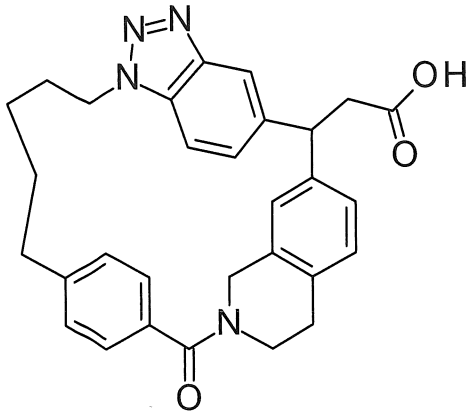


Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (280 mg) trong tetrahydrofuran (4 ml) và etanol (4 ml), được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2N (4 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dưới áp suất giảm, các dung môi hữu cơ được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng sau đó được trung hòa tại 0°C bằng axit hydrocloric 2N. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (265 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-1,16 (2H, m), 1,35-1,62 (2H, m), 1,79-2,21 (2H, m), 2,37-2,73 (5H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,91-3,21 (2H, m), 3,58-4,23 (4H, m), 4,48-4,91 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-7,00 (4H, m), 7,08-7,19 (1H, m), 7,27-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, br d, J = 8,9 Hz), 12,30 (1H, br s).

Ví dụ 2

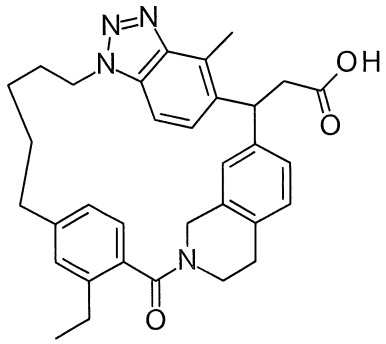
axit [20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



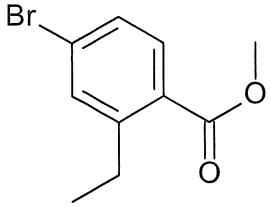
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 3

Axit [18-etyl-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



A) Metyl 4-bromo-2-etylbenzoat

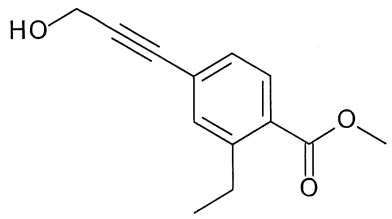


Hỗn hợp của axit 4-bromo-2-flobenzoic (10,2 g) và tetrahydrofuran (50 ml) được bổ sung dung dịch khoảng 1M của etylmagie clorua trong tetrahydrofuran (140 ml) theo

giọt tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 4 giờ, axit hydrocloric 1N được bổ sung tại 0°C. Dưới áp suất giảm, các dung môi hữu cơ được loại bỏ, và cặn sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp của cặn và metanol (100 ml) được bổ sung axit sulfuric đặc (5,00 ml) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm dưới hồi lưu gia nhiệt. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,26 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,83 (3H, s), 7,53 (1H, br d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,60 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz).

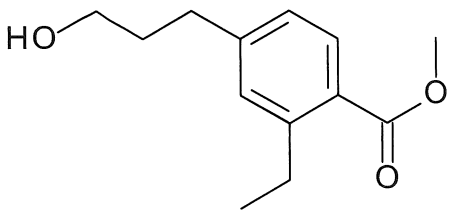
B) Metyl 2-etyl-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-bromo-2-etylbenzoat (3,26 g), 4-pentyn-1-ol (3,74 ml) và trietylamin (35,0 ml) được bổ sung diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (0,941 g) và đồng (I) ioddua (0,255 g) tại nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được loại khí bằng cách làm giảm lặp lại áp suất và làm sạch khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 3 giờ, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,78 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,36-5,42 (1H, m), 7,35 (1H, br d, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz).

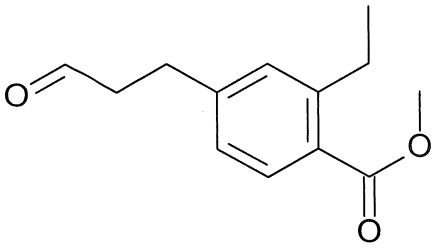
C) Metyl 2-etyl-4-(3-hydroxypropyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 2-etyl-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)benzoat (2,78 g), 10% paladi/cacbon (được làm ướt với khoảng 50% nước) (1,50 g) và metanol (50 ml) được khuấy trong điều kiện khí quyển hydro trong 2 giờ. Paladi/cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, cặn được rửa bằng etyl axetat, và chất lọc sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,47 g).

MS m/z 223,2 $[M+H]^+$.

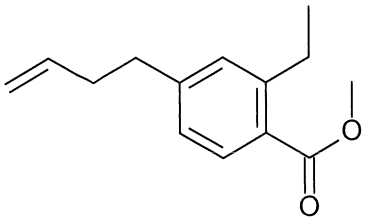
D) Metyl 2-etyl-4-(3-oxopropyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 2-etyl-4-(3-hydroxypropyl)benzoat (1,47 g), trietylamin (4,60 ml) và DMSO (30 ml) được bổ sung phức hợp lưu huỳnh trioxit-pyridin (3,15 g), và hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (0,420 g).

MS m/z 221,2 $[M+H]^+$.

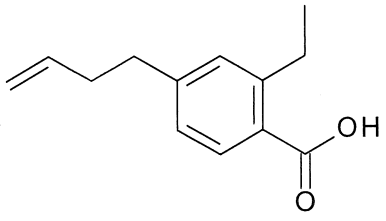
E) Metyl 4-(but-3-en-1-yl)-2-etylbenzoat



Hỗn hợp của metyltriphenylphosphoni bromua (1,02 g) và tetrahydrofuran (5,00 ml) được bổ sung dung dịch 1,6M của n-butyllithi trong hexan (1,79 ml) tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch của metyl 2-etyl-4-(3-oxopropyl)benzoat (420 mg) trong tetrahydrofuran (5,00 ml) được bổ sung tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 1 giờ, dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (254 mg).

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

F) axit 4-(But-3-en-1-yl)-2-etylbenzoic

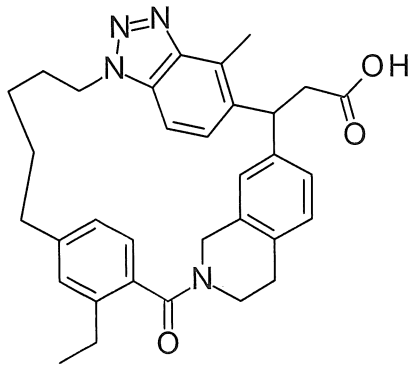


Hỗn hợp của metyl 4-(but-3-en-1-yl)-2-etylbenzoat (254 mg), etanol (5,00 ml) và tetrahydrofuran (5,00 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 1N (5,00 ml) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được trung hòa với axit hydrocloric 1M, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó

làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (187 mg).

MS m/z 205,2 $[M+H]^+$.

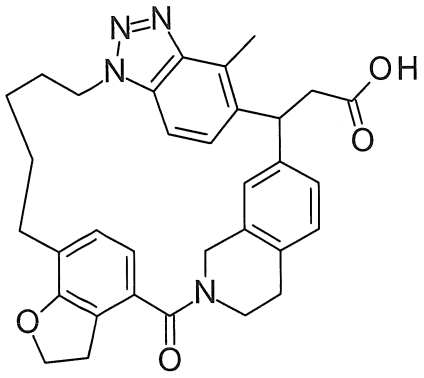
G) Axit [18-etyl-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



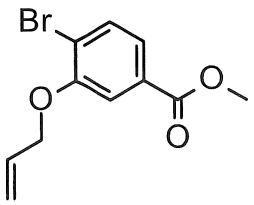
Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 4-(but-3-en-1-yl)-2-etylbenzoic theo các phương pháp được thể hiện trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp đương lượng với nó.

Ví dụ 4

Axit [33-metyl-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



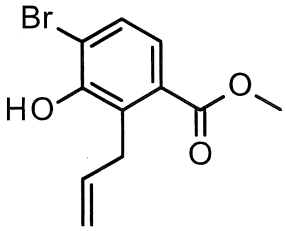
A) Metyl 4-bromo-3-[(prop-2-en-1-yl)oxy]benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (5,07 g), kali cacbonat (4,55 g), 3-bromoprop-1-en (2,28 ml) và N,N-dimetylformamit (50 ml) được khuấy tại 60°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (5,93 g).

MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

B) Metyl 4-bromo-3-hydroxy-2-(prop-2-en-1-yl)benzoat

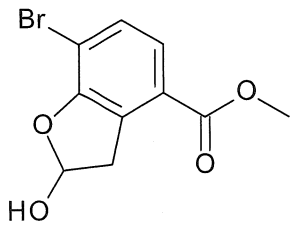


Hỗn hợp của metyl 4-bromo-3-[(prop-2-en-1-yl)oxy]benzoat (2,06 g) và N-metyl-2-pyrrolidon (12 ml) được khuấy tại 200°C trong 3 giờ trong sự chiếu xạ vi sóng.

Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,38 g).

MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

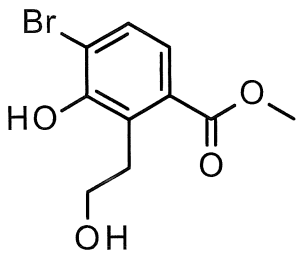
C) Metyl 7-bromo-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat



Hỗn hợp của metyl 4-bromo-3-hydroxy-2-(prop-2-en-1-yl)benzoat (1,38 g), natri periodat (2,17 g), osimi tetroxit được bao vi nang (7,00%, 923 mg), tetrahydrofuran (25 ml) và nước (25 ml) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô đặc. Nước được bổ sung vào cặn, và cặn được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (711 mg).

MS m/z 273,0 $[M+H]^+$.

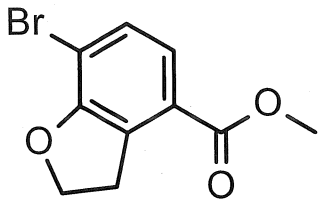
D) Metyl 4-bromo-3-hydroxy-2-(2-hydroxyetyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 7-bromo-2-hydroxy-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat (711 mg), tetrahydrofuran (10 ml) và metanol (10 ml) được bổ sung natri borohydrua (98,5 mg) tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (640 mg).

MS m/z 275,0 $[M+H]^+$.

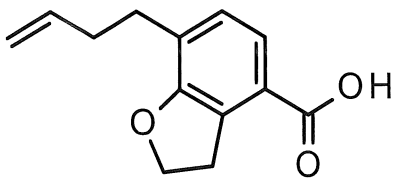
D) Metyl 7-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat



Hỗn hợp của metyl 4-bromo-3- hydroxy-2-(2-hydroxyetyl)benzoat (640 mg), triphenylphosphin (733 mg) và tetrahydrofuran (20 ml), diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9M, 1,47 ml) được bổ sung tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (590 mg).

MS m/z 257,0 $[M+H]^+$.

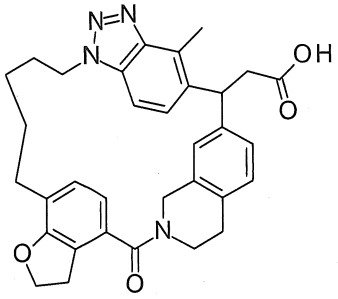
F) Axit 7-(but-3-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 7-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 3 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

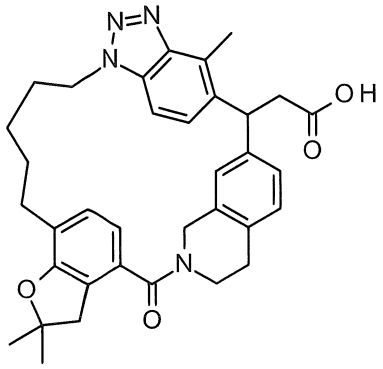
G) Axit [33-metyl-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



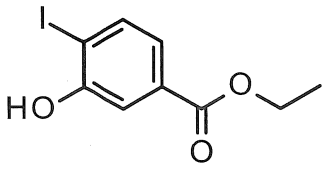
Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 7-(but-3-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 5

Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



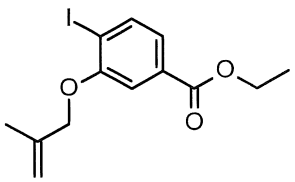
A) Etyl 3-hydroxy-4-iodobenzoat



Hỗn hợp của axit 3-hydroxy-4-iodobenzoic (5,00 g), axit sulfuric đặc (1,01 ml) và etanol (50 ml) được khuấy tại 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được bổ sung nước và dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và cặn được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,67 g).

MS m/z 293,0 $[M+H]^+$.

B) Etyl 4-iodo-3-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]benzoat

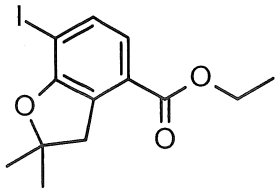


Hỗn hợp của etyl 3-hydroxy-4-iodobenzoat (4,67 g), kali cacbonat (4,42 g), 3-clo-2-metylprop-1-en (2,35 ml) và *N*,*N*-dimetylformamit (50 ml) được khuấy tại 70°C

qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (5,48 g).

MS m/z 347,1 $[M+H]^+$.

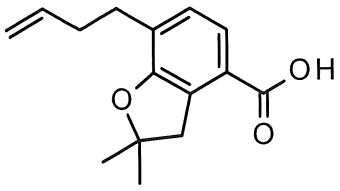
C) Etyl 7-iodo-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat



Hỗn hợp của etyl 4-iodo-3-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]benzoat (5,48 g) và *N*-metyl-2-pyrrolidon (50 ml) được khuấy tại 190°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,69 g).

MS m/z 347,1 $[M+H]^+$.

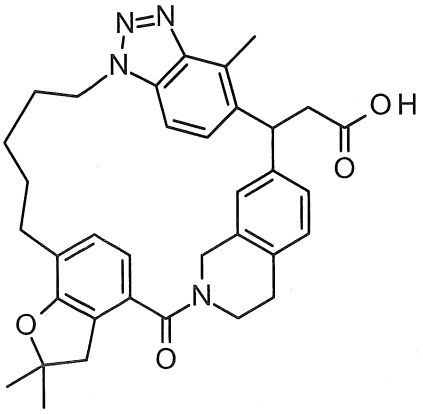
D) Axit 7-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng etyl 7-iodo-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 3 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 247,2 $[M+H]^+$.

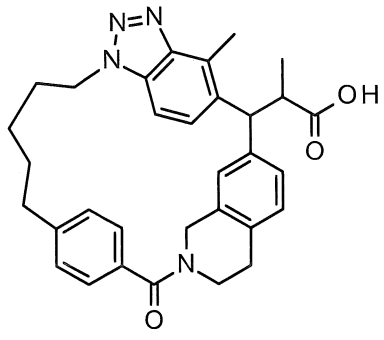
E) Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 7-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 6

Axit 2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



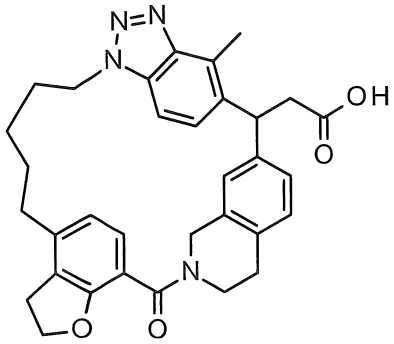
Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (90 mg) trong tetrahydrofuran (2 ml) được bổ sung theo giọt dung dịch 1M của KHMDS/tetrahydrofuran (0,389 ml) tại -78°C. Sau khi khuấy hỗn hợp tại -78°C trong 45 phút, metyl ioddua (0,0242 ml) được bổ sung theo giọt. Trong khi khuấy hỗn hợp, nhiệt độ được tăng từ -78°C đến 0°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan).

Dung dịch của cặn thu được trong tetrahydrofuran (1 ml) và etanol (1 ml) được bổ sung natri hydroxit nước 2M (1 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa tại 0°C bằng axit hydrocloric 2N và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (YMC-Actus Triart C18, pha động: nước/axetonitril (hệ chứa 0,1% TFA) để thu được hợp chất tiêu đề (4 mg).

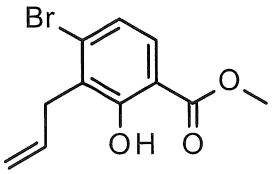
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-1,21 (6H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,79-2,22 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,71-2,96 (2H, m), 3,09-3,33 (2H, m), 3,87-4,05 (1H, m), 4,08-4,49 (3H, m), 4,52-4,94 (2H, m), 6,26 (1H, br s), 6,76-6,96 (4H, m), 7,02-7,38 (2H, m), 7,47-7,76 (2H, m), 12,16 (1H, br s).

Ví dụ 7

Axit [33-metyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



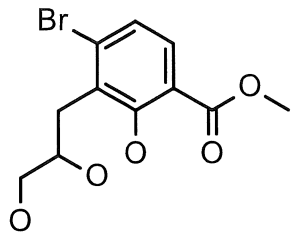
A) Metyl 4-bromo-2-hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)benzoat



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 4 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

B) Metyl 4-bromo-3-(2,3-dihydroxypropyl)-2-hydroxybenzoat

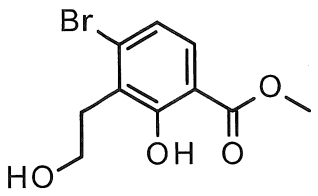


Hỗn hợp của metyl 4-bromo-2-hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)benzoat (1,50 g), osimi tetroxit được bao vi nang (7,00%, 1,00 g), *N*-metylmorpholin *N*-oxit (1,94 g), axetonitril (10 ml), axeton (10 ml) và nước (10 ml) được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô đặc. Nước được bổ sung vào cặn, và cặn được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp

suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,18 g).

MS m/z 305,1 $[M+H]^+$.

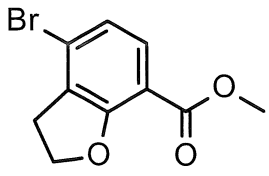
C) Metyl 4-bromo-2- hydroxy-3-(2-hydroxyetyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-bromo-3-(2,3-dihydroxypropyl)-2-hydroxybenzoat (1,18 g), tetrahydrofuran (15 ml) và nước (15 ml) được bổ sung natri periodat (2,49 g) tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp của cặn, tetrahydrofuran (15 ml) và metanol (15 ml) được bổ sung natri borohydrua (147 mg) tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (870 mg).

MS m/z 275,1 $[M+H]^+$.

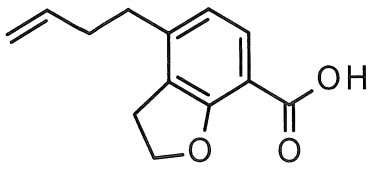
D) Metyl 4-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylat



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-2-hydroxy-3-(2-hydroxyetyl)benzoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 4 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 257,1 $[M+H]^+$.

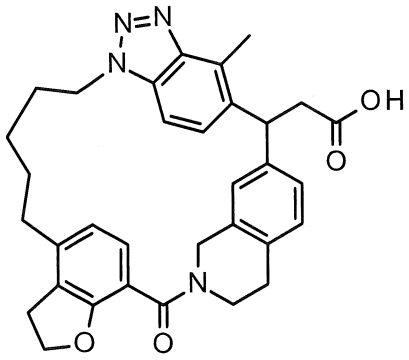
E) Axit 4-(but-3-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 4-bromo-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 3 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

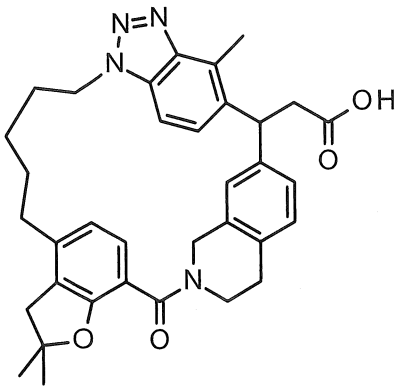
F) Axit [33-Metyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



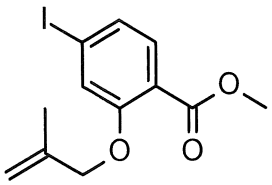
Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 4-(but-3-en-1-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylic theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 8

Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



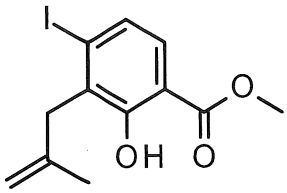
A) Metyl 4-iodo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]benzoat



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 2-hydroxy-4-iodobenzoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 5 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 333,0 $[M+H]^+$.

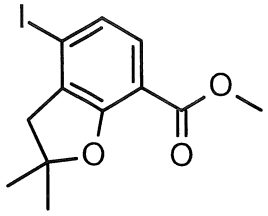
B) Metyl 2-hydroxy-4-iodo-3-(2-metylprop-2-en-1-yl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-iodo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]benzoat (5,93 g) và N-metyl-2-pyrrolidon (50 ml) được khuấy tại 190°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,97 g).

MS m/z 333,1 $[M+H]^+$.

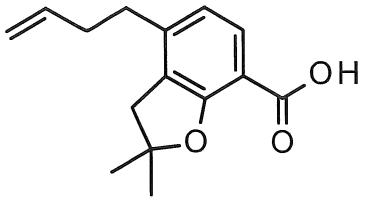
C) Metyl 4-iodo-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylat



Hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-4-iodo-3-(2-metylprop-2-en-1-yl)benzoat (310 mg) và axit formic (3 ml) được khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (212 mg).

MS m/z 333,0 $[M+H]^+$.

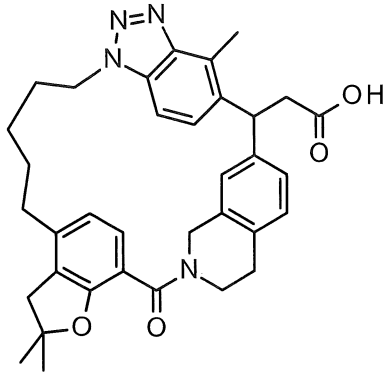
D) Axit 4-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 4-iodo-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 3 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 247,2 $[M+H]^+$.

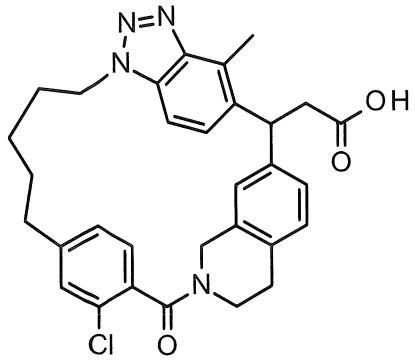
E) Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



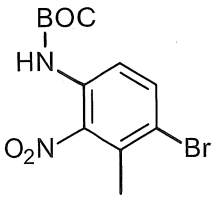
Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 4-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylic theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 9

Axit [18-clo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



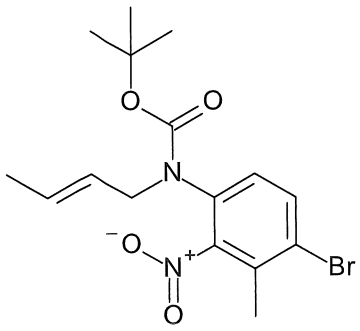
A) *tert*-Butyl (4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl)cacbamat



Hỗn hợp của 4-bromo-3-metyl-2-nitro-anilin (2 g) và di-*tert*-butyl dicacbonat (3,97 g) trong tetrahydrofuran (20 ml) được bổ sung *N*,*N*-dimetyl-4-aminopyridin (106 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sau khi cô đặc dung dịch phản ứng, tetrahydrofuran (20 ml) được bổ sung, dung dịch natri hydroxit nước 2M (5,2 ml) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng diisopropyl ete. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,13 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,30 (3H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,35 (1H, s).

B) *tert*-Butyl (4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl)(2E)-but-2-en-1-ylcacbamat

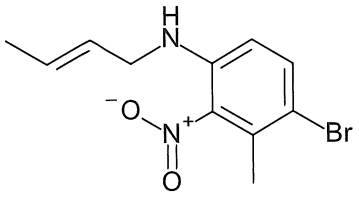


Dung dịch của 4-bromo-3-metyl-2-nitro-anilin (8,5 g) và di-tert-butyl dicacbonat (17,7 ml) trong tetrahydrofuran (80 ml) được bổ sung *N*,*N*-dimetyl-4-aminopyridin (900 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2M (37 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được dạng Boc (11,4 g).

Dung dịch của dạng Boc (10 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (70 ml) được bổ sung natri hydrua (50%, 1,59 g) tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 30 phút, crotyl bromua (4,48 g) được bổ sung tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ phòng trong 4 giờ, thêm crotyl bromua (4,48 g) nữa được bổ sung tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (9H, br s), 1,66 (3H, br s), 2,37 (3H, s), 3,43-4,00 (1H, m), 4,15-4,61 (1H, m), 5,41-5,71 (2H, m), 6,97 (1H, br d, J = 7,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz).

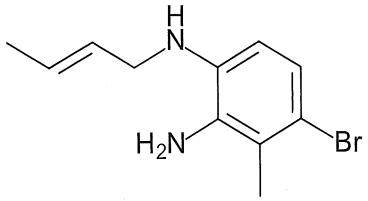
C) 4-Bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-yl]-3-metyl-2-nitroanilin



Hỗn hợp của *tert*-butyl (4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl)(2E)-but-2-en-1-ylcacbamat (7 g) trong etyl axetat (10 ml) được bổ sung dung dịch 4N HCl/etyl axetat (30 ml) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm, và được cô đặc. Cặn thu được được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất tiêu đề (4,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,58-1,74 (3H, m), 2,24 (3H, s), 3,61-3,87 (2H, m), 5,24-5,72 (2H, m), 6,24-6,43 (1H, m), 6,55-6,74 (1H, m), 7,45-7,65 (1H, m).

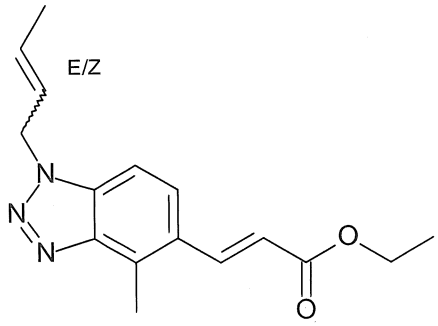
D) 4-Bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-yl]-3-metylbenzen-1,2-diamin



Hỗn hợp của 4-bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-yl]-3-metyl-2-nitroanilin (4,9 g), amoni clorua (9,19 g) và sắt (4,8 g) trong etanol (50 ml) và nước (10 ml) được khuấy tại 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được lọc, dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa được bổ sung vào chất lọc, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,8 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 (3H, br d, J = 5,9 Hz), 2,31 (3H, s), 3,02-3,31 (1H, m), 3,35-3,58 (2H, m), 3,59-3,78 (2H, m), 5,53-5,89 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz).

E) Etyl (2E)-3-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]prop-2-enoat (hỗn hợp đồng phân E/Z)



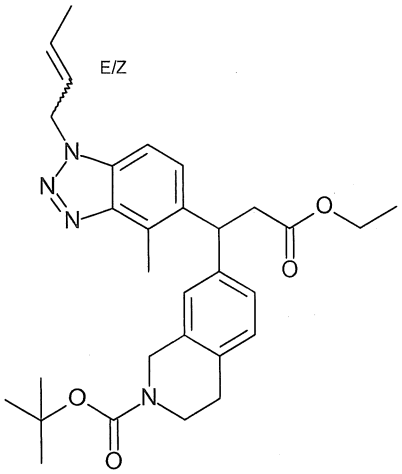
Hỗn hợp của 4-bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-yl]-3-metylbenzen-1,2-diamin (3,6 g) trong axit hydrocloric 6M (38 ml) được bổ sung từ từ dung dịch của natri nitrit (2,06 g) trong nước (4 ml) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2M tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được dạng được tạo vòng (3,2 g).

Dung dịch của dạng được tạo vòng (3,13 g), etyl acrylat (7,7 ml) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (8,11 mL) trong *N*,*N*-dimetylformamit (14 ml) được bổ sung tri(o-tolyl)phosphin (1,07 g) và paladi axetat (396 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 6 giờ. Hơn nữa, sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,2 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62-1,98 (3H, m), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22-5,44 (2H, m), 5,56-5,94 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,58-7,72 (1H, m), 7,87-8,19 (2H, m).

MS m/z 286,2 $[M+H]^+$.

F) *tert*-Butyl 7-{1-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (hỗn hợp đồng phân E/Z)



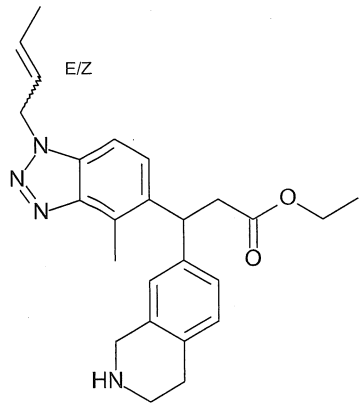
Hỗn hợp của etyl (2E)-3-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]prop-2-enoat (hỗn hợp đồng phân E/Z) (3,1 g), tert-butyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (5,85 g), natri dodexyl sulfat (1,57 g), và trietylamin (4,54 ml) trong CPME (50 ml) và nước (25 ml) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien)rodi (I) dime (536 mg) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại 90°C trong 4 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,27 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (3H, br t, J = 7,0 Hz), 1,41 (9H, s), 1,59-1,88 (3H, m), 2,68 (2H, br t, J = 5,7 Hz), 2,77 (3H, s), 3,16 (2H, br d, J = 7,6 Hz), 3,49 (2H,

br t, J = 5,4 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, br s), 4,82 (1H, br t, J = 7,8 Hz), 5,14-5,41 (2H, m), 5,50-5,93 (2H, m), 6,96-7,24 (3H, m), 7,53 (2H, q, J = 8,5 Hz).

MS m/z 519,4 $[M+H]^+$.

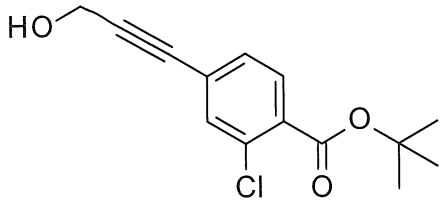
G) Etyl 3-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoat (hỗn hợp đồng phân E/Z)



Hỗn hợp của tert-butyl 7-{1-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (hỗn hợp đồng phân E/Z) (4,2 g) trong etyl axetat (5 ml) được bổ sung dung dịch 4N HCl/etyl axetat (40 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn thu được được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,53-1,87 (3H, m), 2,22-2,43 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,87 (2H, br t, J = 5,3 Hz), 3,12 (2H, br d, J = 7,6 Hz), 3,74 (2H, s), 3,93 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,79 (1H, br t, J = 7,7 Hz), 5,13-5,40 (2H, m), 5,54-5,90 (2H, m), 6,81-7,11 (3H, m), 7,35-7,67 (2H, m).

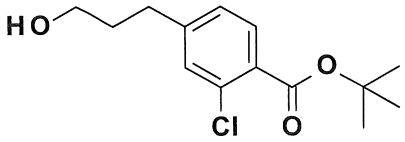
H) *tert*-Butyl 2-clo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)benzoat



tert-Butyl 4-bromo-2-clobenzoat (3,67 g), 2-propyn-1-ol (2,117 g), đồng (I) ioddua (120 mg), trietylamin (3,54 ml), và bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (442 mg) được tạo huyền phù trong DMF (30 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 8 giờ dưới khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,85 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz).

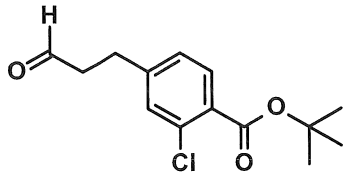
I) *tert*-Butyl 2-clo-4-(3-hydroxypropyl)benzoat



tert-Butyl 2-clo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)benzoat (1,2 g) và tris(triphenylphosphin)rodi (I) clorua (208 mg) được hòa tan trong toluen (100 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C trong 20 giờ trong khí quyển hydro. Dung dịch phản ứng được làm mát và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,047 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 2,65 (2H, br t, J = 7,7 Hz), 3,39 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, s), 7,60-7,67 (1H, m).

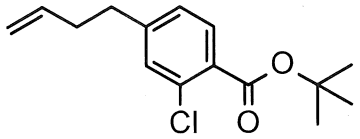
J) tert-Butyl 2-clo-4-(3-oxopropyl)benzoat



Dung dịch của tert-butyl 2-clo-4-(3-hydroxypropyl)benzoat (600 mg) và trietylamin (2,49 ml) trong DMSO (30 ml) được làm mát đến 0°C, phức hợp lưu huỳnh trioxit-pyridin (1,764 g) được bổ sung theo vài phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (476 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,75-2,84 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,81 (1H, s).

K) *tert*-Butyl 4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoat

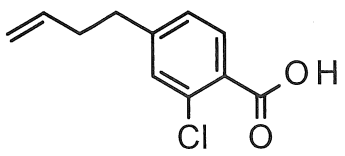


Huyền phù của metyltriphenylphosphoni bromua (2924 mg) trong THF (30 ml) được làm mát đến 0°C, và kali *tert*-butoxit (835 mg) được bổ sung theo vài phần. Sau khi nâng nhiệt độ của dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng, dung dịch này được khuấy trong thêm 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến 0°C lại lần nữa, và dung dịch của tert-butyl 2-clo-4-(3-oxopropyl)benzoat (400 mg) trong THF (1 ml) được bổ sung theo giọt vào đó. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp này sau đó được khuấy trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào trong dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat.

Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (270 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55-1,66 (9H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 4,90-5,11 (2H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz).

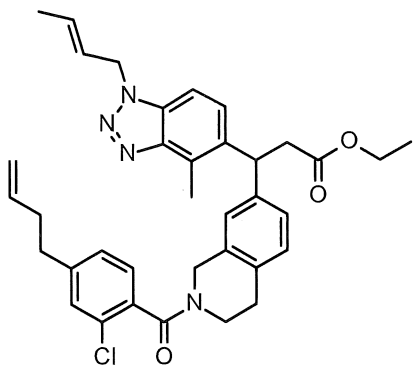
L) Axit 4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoic



Dung dịch của tert-butyl 4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoat (200 mg) trong toluen (2,0 ml) được bổ sung theo giọt axit trifloaxetic (2,0 ml) tại nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (150 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,27-2,41 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,93-5,08 (2H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,02-13,34 (1H, m).

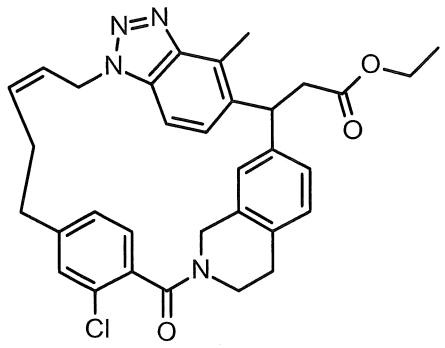
M) Etyl 3-{2-[4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl}propanoat



Dung dịch của etyl 3-[1-(but-2-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoat (hỗn hợp đồng phân E/Z) (25 mg), axit 4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoic (18,5 mg), 1-hydroxybenzotriazol khan (16,1 mg) và trietylamin (0,025 ml) trong DMF (1 ml) được bổ sung 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylcarbodiimit (18,5 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (30 mg).

MS m/z 611,3 $[M+H]^+$.

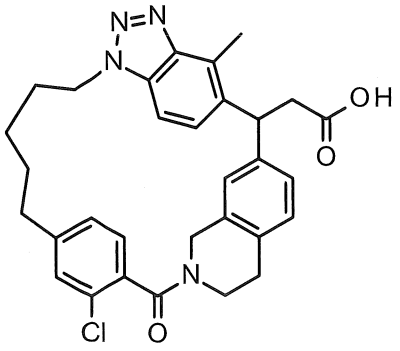
N) Etyl [(12Z)-18-clo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-yl]axetat



Etyl 3-{2-[4-(but-3-en-1-yl)-2-clobenzoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl}propanoat (30 mg) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (35 ml) được bổ sung (1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(o-isopropoxyphenylmetylen)ruteni (6,15 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (15 mg).

MS m/z 569,3 $[M+H]^+$.

O) Axit [18-clo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

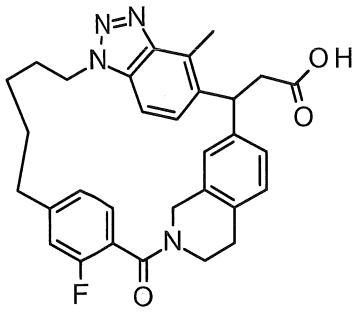


Etyl [(12Z)-18-clo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-yl]axetat (33 mg) và tris(triphenylphosphin)rodi (I) clorua (3,0 mg) được hòa tan trong toluen (10 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C trong 20 giờ trong điều kiện khí quyển hydro, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan). Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong hỗn hợp của etanol (1 ml) và THF (1 ml), dung dịch natri hydroxit nước 2M (1 ml) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung 1M HCl (2,1 ml) để axit hóa dung dịch, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được làm khô qua magie sulfat khan và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (12,0 mg).

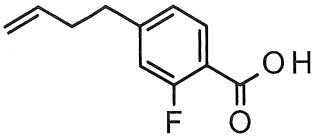
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29-1,68 (2H, m), 1,88-2,14 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,85 (2H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,57-3,77 (3H, m), 3,80-4,07 (3H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 6,56 (2H, m), 6,91-7,07 (1H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,25-7,44 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 12,12-12,34 (1H, m).

Ví dụ 10

Axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



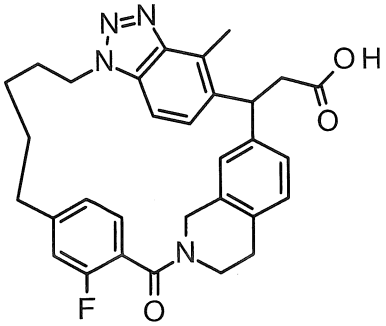
A) Axit 4-(but-3-en-1-yl)-2-flobenzoic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách cho tert-butyl 4-bromo-2-flo-benzoat qua cùng quy trình như Ví dụ 9.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,24-2,43 (2H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 4,87-5,13 (2H, m), 5,82 (1H, ddt, J = 16,7, 10,1, 6,5 Hz), 7,06-7,25 (2H, m), 7,78 (1H, br t, J = 8,0 Hz), 13,08 (1H, br s).

B) Axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

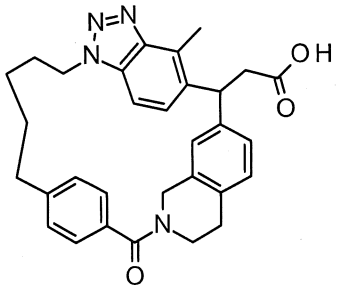


Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách cho axit 4-(but-3-en-1-yl)-2-flobenzoic qua cùng quy trình như Ví dụ 9.

Ví dụ 11

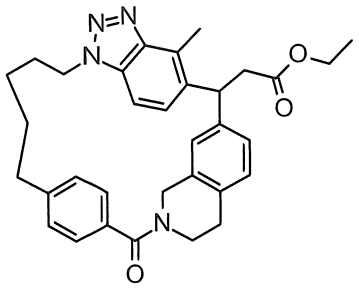
Axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



A) Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu dài)

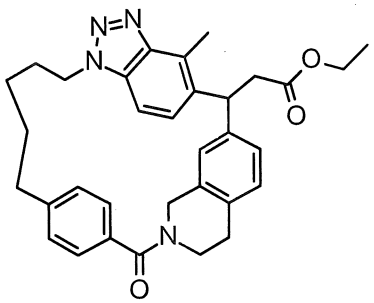


Raxemat của etyl 2-(32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(26),3,5,7(32),8,16(31),17,19(30),24,27-decaen-2-yl]axetat (2,59 g) được tách phân đoạn bằng hệ thống sắc ký CO_2 điều chế siêu tới hạn (cột: Xenluloza-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 65/35). Phân đoạn thu được được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,22 g) (bất đối xứng, thời gian lưu dài).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 4,997 phút (cột: Alcyon SFC CSP xenluloza-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 65/35, tốc độ dòng: 3,0 mL/phút, nhiệt độ: 35°C, phát hiện: UV 210 nm,nồng độ mẫu: 1 mg/mL, thể tích tiêm: 0,005 mL).

B) Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)

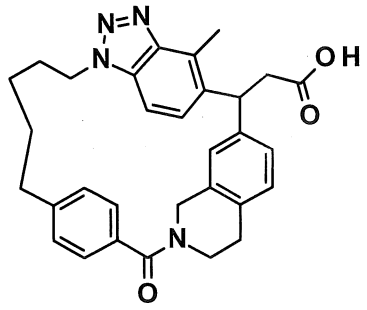


Raxemat của etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (2,59 g) được tách phân đoạn bằng hệ thống sắc ký CO_2 điều chế siêu tới hạn (cột: Xenluloza-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 65/35). Phân đoạn thu được được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,23 g) (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 3,795 phút (cột: Alcyon SFC CSP xenluloza-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 65/35, tốc độ dòng: 3,0 mL/phút, nhiệt độ: 35°C, phát hiện: UV 210 nm,nồng độ mẫu: 1 mg/mL, thể tích tiêm: 0,005 mL).

C) Axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn) (1,23 g) trong tetrahydrofuran (12 ml) và etanol (6 ml) được bổ sung dung dịch natri

hydroxit nước 1N (11,5 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để loại bỏ các dung môi hữu cơ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng nước, và sau đó được tạo tính axit nhẹ (pH4-7) bằng axit hydrocloric 1N tại 0°C. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (1 g).

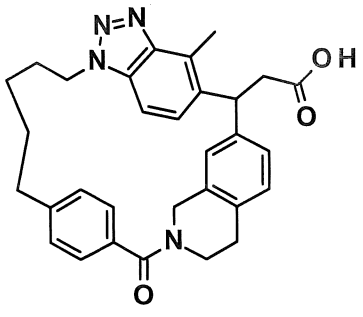
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,70-1,12 (2H, m), 1,30-1,66 (2H, m), 1,80-2,21 (2H, m), 2,50 (5H, br s), 2,75-2,88 (2H, m), 2,91-3,18 (2H, m), 3,57-4,20 (4H, m), 4,55-4,89 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,80-6,94 (4H, m), 7,14 (1H, br d, J = 7,0 Hz), 7,27-7,45 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,25 (1H, s).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 19,0 phút (cột: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 μm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: A/B = 82,5/17,5, A = hexan (axit trifloaxetic 0,1%), B = etanol (axit trifloaxetic 0,1%), nhiệt độ đo: nhiệt độ phòng, tốc độ dòng: 2,0 mL/phút, phát hiện: UV 220 nm và 254 nm, nồng độ mẫu: 0,5 mg/mL, thể tích tiêm: 0,01 mL).

Ví dụ 12

Axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>



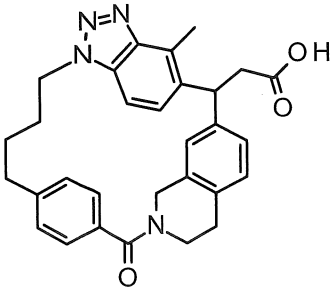
Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (bất đối xứng, thời gian lưu dài) (1,22 g) trong tetrahydrofuran (12 ml) và etanol (6 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 1M (11 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để loại bỏ các dung môi hữu cơ. Sau đó, dung dịch này được pha loãng bằng nước, và được tạo tính axit nhẹ (pH4-7) bằng axit hydrocloric 1N tại 0°C. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (1,12 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72-1,09 (2H, m), 1,38-1,64 (2H, m), 1,71-2,25 (2H, m), 2,42-2,63 (5H, m), 2,83 (2H, br t, J = 6,1 Hz), 2,92-3,20 (2H, m), 3,67 (1H, dt, J = 13,0, 6,4 Hz), 3,81-4,24 (3H, m), 4,42-5,07 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-6,98 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,21 (1H, br s).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 29,9 phút (cột: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 μm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: A/B = 82,5/17,5, A = hexan (axit trifloaxetic 0,1%), B = etanol (axit trifloaxetic 0,1%), nhiệt độ đo: nhiệt độ phòng, tốc độ dòng: 2,0 mL/phút, phát hiện: UV 220 nm và 254 nm, nồng độ mẫu: 0,5 mg/mL, thể tích tiêm: 0,01 mL).

Ví dụ 13

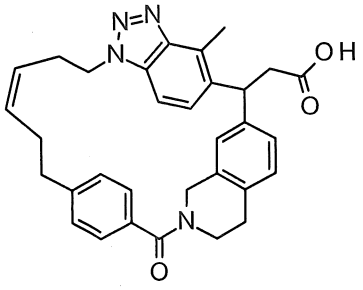
Axit [31-metyl-19-oxo-8,9,10,20-tetraazahexaxyclo[18.5.3.$2^{15,18}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{23,27}$]hentriaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-yl]axetic



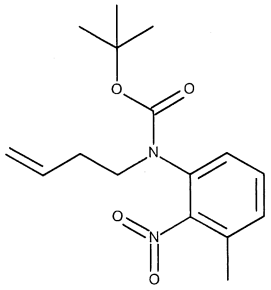
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 14

Axit [(13Z)-33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaxyclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-yl]axetic



A) tert-Butyl but-3-en-1-yl(3-metyl-2-nitrophenyl)cacbamat



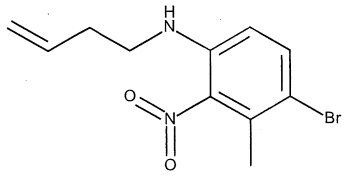
Dung dịch của tert-butyl N-(3-metyl-2-nitro-phenyl)cacbamat (7 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (70 ml) được bổ sung natri hydrua (50%, 1,33 g) tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 20 phút, 4-bromo-1-buten (3,75 g) được bổ sung tại 0°C.

Sau khi khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ phòng trong 4 giờ, thêm 4-bromo-1-buten (3,75 g) được bổ sung tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C qua đêm.

Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,33 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (9H, br s), 2,14-2,38 (5H, s), 3,25-3,85 (2H, m), 4,92-5,19 (2H, m), 5,65-5,87 (1H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m).

B) 4-Bromo-*N*-(but-3-en-1-yl)-3-metyl-2-nitroanilin

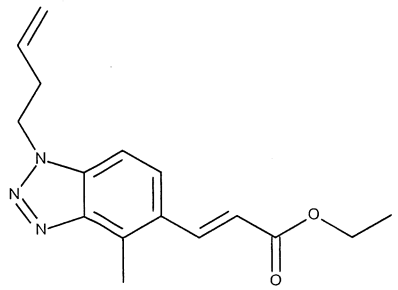


Hỗn hợp của tert-butyl but-3-en-1-yl(3-metyl-2-nitrophenyl)cacbamat (4,33 g) trong etyl axetat (10 ml) được bổ sung dung dịch 4N HCl/etyl axetat (40 ml) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 20 phút, được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm, và sau đó được cô đặc. Cặn thu được được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

Dung dịch của cặn thu được trong *N,N*-dimetylformamit (25 ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (2,5 g) tại 0°C. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng tại nhiệt độ phòng qua đêm, nước được bổ sung vào đó tại 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,38 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18-2,36 (5H, m), 3,20 (2H, q, J = 6,6 Hz), 4,92-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, ddt, J = 17,1, 10,3, 6,6 Hz), 6,09 (1H, br t, J = 5,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,1 Hz). MS m/z 285,0 $[M+H]^+$.

C) Etyl (2E)-3-[1-(but-3-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]prop-2-enoat



Hỗn hợp của 4-bromo-*N*-(but-3-en-1-yl)-3-metyl-2-nitroanilin (3,18 g) trong etanol (40 ml) được bổ sung thiếc clorua dihydrat (2,53 g). Sau khi khuấy hỗn hợp tại 90°C trong 3 giờ, thêm thiếc clorua dihydrat (2,53 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 90°C trong 3 giờ, và sau đó được cô đặc. Cặn thu được được bổ sung đá. Ngoài ra, natri hydroxit 1M được bổ sung vào hỗn hợp để trung hòa, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan).

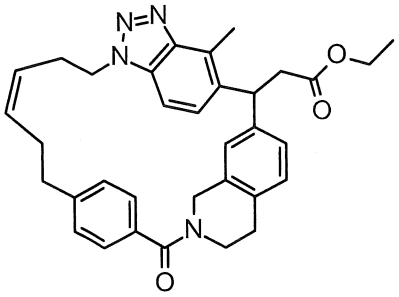
Hỗn hợp của cặn thu được (1,6 g) trong axit hydrocloric 6M (16 ml) được bổ sung từ từ dung dịch của natri nitrit (865 mg) trong nước (2 ml) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2M, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được dẫn xuất benzotriazol (1,23 g).

Dung dịch của dẫn xuất benzotriazol (1,23 g), etyl acrylat (2,78 g), N,N-diisopropyletylamin (2,39 g) và tri(o-tolyl)phosphin (422 mg) trong N,N-

dimetylformamit (20 ml) được bổ sung paladi axetat (156 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 4 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và chất không tan được lọc. Nước được bổ sung vào chất lọc, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (490 mg).

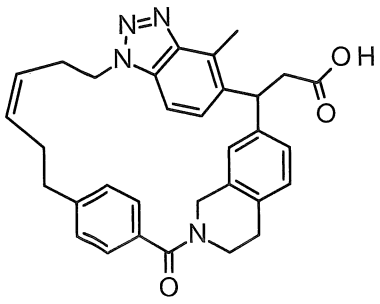
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,68 (2H, q, J = 6,7 Hz), 2,80 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,89-5,09 (2H, m), 5,79 (1H, ddt, J = 17,1, 10,1, 6,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90-8,09 (2H, m). MS m/z 286,2 $[M+H]^+$.

D) Etyl [(13Z)-33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaxyclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-yl]axetat



Tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng etyl (2E)-3-[1-(but-3-en-1-yl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]prop-2-enoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

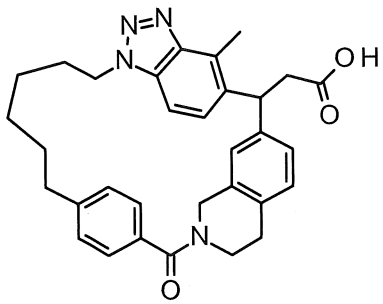
E) Axit [(13Z)-33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaxyclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-yl]axetic



Dung dịch của etyl [(13Z)-33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaxyclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-yl]axetat (40 mg) trong tetrahydrofuran (1 ml) và etanol (1 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2M (2 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc để loại bỏ các dung môi hữu cơ, và sau đó được trung hòa với axit hydrocloric 1N tại 0°C. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (30 mg).

Ví dụ 15

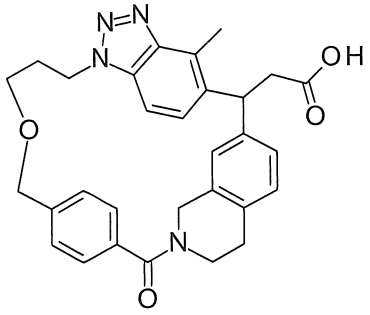
Axit [33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaxyclo[20.5.3.$2^{17,20}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{25,29}$]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-yl]axetic



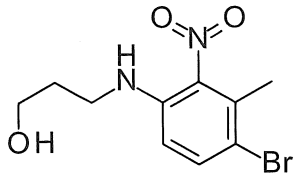
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc 14, hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 16

Axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



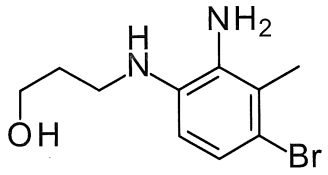
A) 3-(4-Bromo-3-metyl-2-nitroanilino)propan-1-ol



Dung dịch của 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitro-benzen (2 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 ml) được bổ sung kali cacbonat (2,36 g) và 3-amino-1-propanol (0,83 g) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C qua đêm. Nước (80 ml) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (2,4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1,67 (2H, quin, J = 6,3 Hz), 2,25 (3H, s), 3,19 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,47 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,59 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,08-6,35 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,1 Hz).

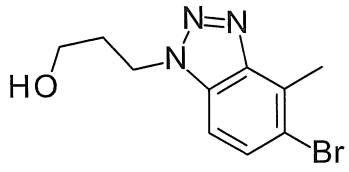
B) 3-(2-Amino-4-bromo-3-metylanilino)propan-1-ol



Hỗn hợp của 3-(4-bromo-3-metyl-2-nitroanilino)propan-1-ol (7,53 g), amoni clorua (13,9 g), sắt (7,27 g), etanol (54 ml) và nước (20 ml) được khuấy tại 85°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, và chất lọc được cô đặc. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất tiêu đề. Chất lỏng rửa được cô đặc, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được thêm hợp chất tiêu đề. Tổng cộng 4,8 g hợp chất tiêu đề đã được thu.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 (2H, quin, J = 6,6 Hz), 2,16 (3H, s), 3,04 (2H, q, J = 6,5 Hz), 3,51 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,40-4,67 (4H, m), 6,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz).

C) 3-(5-Bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propan-1-ol

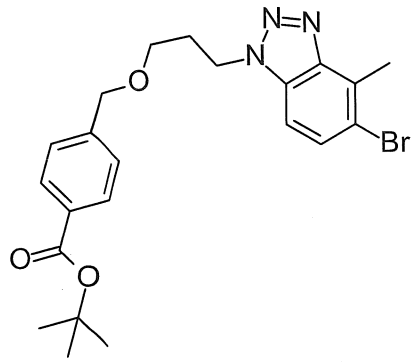


Hỗn hợp của 3-(2-amino-4-bromo-3-metylanilino)propan-1-ol (4,8 g) trong axit hydrocloric 6N (45 ml) được bổ sung từ từ dung dịch của natri nitrit (2,56 g) trong nước (10 ml) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 4N tại 0°C để trung hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04 (2H, quin, J = 6,4 Hz), 2,72 (3H, s), 3,39 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,67 (1H, br t, J = 4,7 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,69 (2H, s).

MS m/z 270,1 $[M+H]^+$.

D) *tert*-Butyl 4-{[3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat

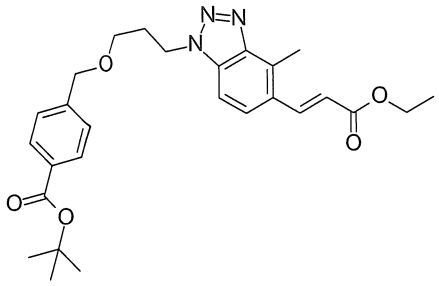


Dung dịch của 3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propan-1-ol (6,55 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (100 ml) được bổ sung natri hydrua (dạng dầu, 50%, 1,51 g) tại 0°C dưới khí quyển nitơ. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 30 phút, *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat (7,23 g) được bổ sung tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (8,61 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 (9H, s), 2,21 (2H, quin, J = 6,1 Hz), 2,69 (3H, s), 3,43 (2H, br t, J = 5,6 Hz), 4,43 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,26 (2H, br d, J = 7,8 Hz), 7,66 (2H, s), 7,81 (2H, d, J = 7,8 Hz).

MS m/z 460,2 $[M+H]^+$.

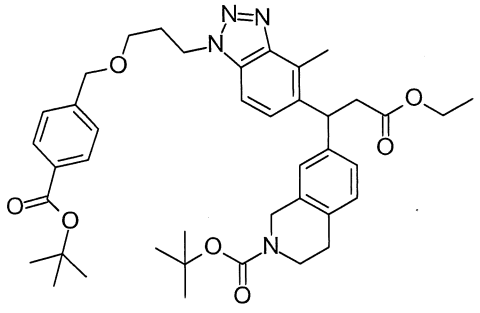
E) tert-Butyl 4-[(3-{5-[(1E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}propoxy)metyl]benzoat



Dung dịch của tert-butyl 4-{[3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (9 g), etyl acrylat (11,7 g) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (13,5 ml) trong *N*,*N*-dimetylformamit (200 ml) được bổ sung tri(*o*-tolyl)phosphin (1,79 g) và paladi axetat (658 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 4 giờ dưới khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (7,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54 (9H, s), 2,10-2,32 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,43 (2H, br t, J = 5,5 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,44 (2H, s), 4,79 (2H, br t, J = 6,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,59-7,84 (3H, m), 7,87-8,14 (2H, m).

F) *tert*-Butyl 7-{1-[1-(3-{[4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]metoxy}propyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

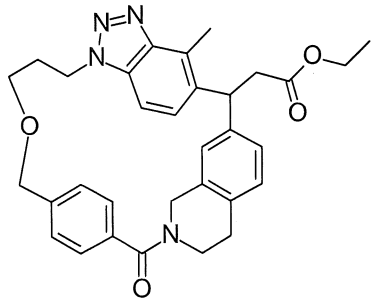


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-[(3-{5-[(1E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}propoxy)metyl]benzoat (6,88 g), *tert*-butyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (15,5 g), natri dodexyl sulfat (2,07 g), trietylamin (6 ml), CPME (200 ml) và nước (100 ml) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien)rodi (I) dime (707 mg) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 3 giờ dưới khí quyển argon. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (10,2 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40 (9H, s), 1,54 (9H, s), 2,06-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,06-3,20 (2H, m), 3,37-3,55 (4H, m), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,36-4,50 (4H, m), 4,73 (2H, br t, J = 6,3 Hz), 4,76-5,00 (1H, m), 6,99-7,20 (3H, m), 7,33 (2H, br d, J = 7,7 Hz), 7,42-7,65 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,7 Hz).

MS m/z 713,4 $[M+H]^+$.

G) Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat



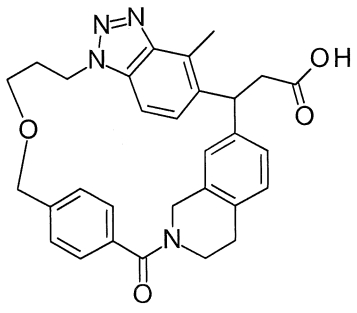
Dung dịch của *tert*-Butyl 7-{1-[1-(3-{[4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]metoxy}propyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-

oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (6,55 g) trong CPME (10 ml) được bổ sung dung dịch 4N HCl/CPME (69 ml) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó được cô đặc. Hỗn hợp thu được được bổ sung tetrahydrofuran, và hỗn hợp này được cô đặc. Dung dịch của cặn thu được trong *N*,*N*-dimetylformamit (50 ml) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (8,35 ml) tại 0°C. Dung dịch thu được này được bổ sung từ từ theo giọt vào dung dịch của HATU (4,55 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (350 ml) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,35 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,35 (2H, br s), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, br t, J = 6,4 Hz), 3,02-3,48 (4H, m), 3,79 (2H, br t, J = 6,6 Hz), 3,85-4,09 (4H, m), 4,18-4,50 (2H, m), 4,67-5,06 (3H, m), 6,08 (1H, s), 6,59-6,87 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 (2H, br d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz).

MS m/z 539,3 $[M+H]^+$.

H) Axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

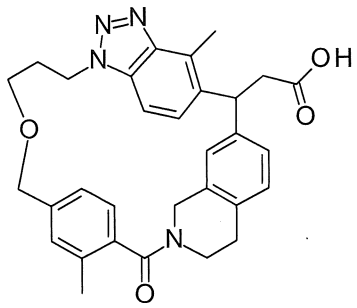


Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (19 mg) trong tetrahydrofuran (0,5 ml) và etanol (0,5 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2N (0,5 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng axit hydrocloric 2N, và sau đó được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (YMC-Actus Triart C18, pha động: dung dịch amoni bicacbonat nước 10 mM/axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề (11 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34-2,60 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,88-3,08 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,30-3,53 (2H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 3,97-4,15 (3H, m), 4,25 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,61-4,83 (2H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-7,25 (2H, m), 7,35 (2H, br t, J = 9,2 Hz).

Ví dụ 17

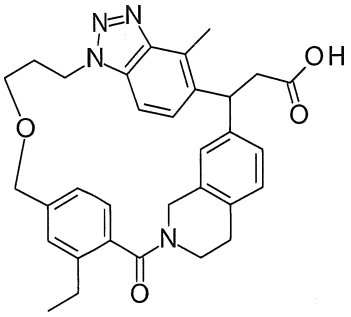
Axit [18,32-dimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



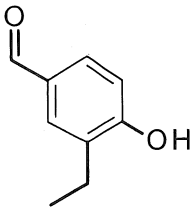
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 18

Axit [18-etyl-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



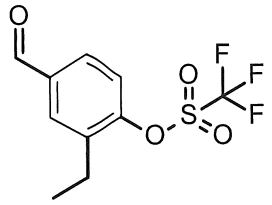
A) 3-Etyl-4-hydroxybenzaldehyt



Hỗn hợp của 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyt (10,0 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi (II) (3,64 g), xesi cacbonat (48,6 g) và tetrahydrofuran (150 ml) được bổ sung dung dịch 1M của trietylboran trong hexan (100 ml). Hhỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách giảm nhanh áp suất và làm sạch nitơ, và sau đó được khuấy tại 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và nước và etyl axetat sau đó được bổ sung vào cặn. Sau khi loại bỏ chất không hòa tan bằng cách lọc và rửa cặn bằng etyl axetat, chất lọc được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,71 g).

MS m/z 151,1 $[M+H]^+$.

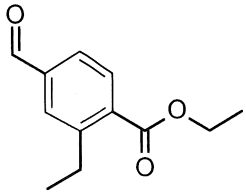
B) 2-Etyl-4-formylphenyl triflometansulfonat



Hỗn hợp của 3-etyl-4-hydroxybenzaldehyt (2,10 g), *N*,*N*-diisopropyletylamin (4,89 ml), 4-dimetylaminopyridin (0,171 g) và tetrahydrofuran (25 ml) được bổ sung *N*-phenylbis(triflometansulfonimit) (5,00 g), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,22 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,78 (2H, q, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95 (1H, br d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 10,05 (1H, s).

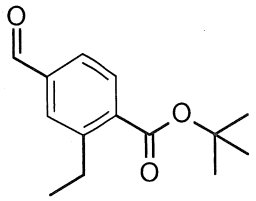
C) Etyl 2-etyl-4-formylbenzoat



Hỗn hợp của 2-etyl-4-formylphenyl triflometansulfonat (3,22 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi (II) (0,835 g), trietylamin (1,59 ml), etanol (30 ml) và DMF (30 ml) được khuấy qua đêm dưới điều kiện hồi lưu gia nhiệt và khí quyển cacbon monoxit. Sau đó, nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi loại bỏ chất không hòa tan bằng cách lọc và rửa cặn bằng etyl axetat, chất lọc được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (0,577 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,94 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m), 10,06 (1H, s).

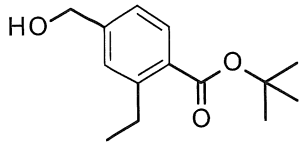
D) *tert*-Butyl 2-etyl-4-formylbenzoat



Hỗn hợp của etyl 2-etyl-4-formylbenzoat (577 mg), etanol (10,0 ml) và tetrahydrofuran (10,0 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 2M (5,00 ml) tại nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C qua đêm. Dưới áp suất giảm, các dung môi hữu cơ được loại bỏ, và cặn sau đó được trung hòa với axit hydrocloric 1M. Cặn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước để thu được chất rắn. Hỗn hợp của chất rắn thu được và toluen (10 ml) được bổ sung *N*,*N*-dimetylformamit di-*tert*-butylacetal (2,22 ml) tại 100°C, và hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Ngoài ra, *N*,*N*-dimetylformamit di-tert-butylacetal (2,22 ml) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 2 giờ, và sau đó, *N*,*N*-dimetylformamit di-*tert*-butylacetal (2,22 ml) được bổ sung thêm tại 100°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 30 phút, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (420 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13-1,24 (3H, m), 1,56 (13H, d, J = 2,0 Hz), 2,83-2,97 (2H, m), 7,69-7,88 (3H, m), 10,05 (1H, s).

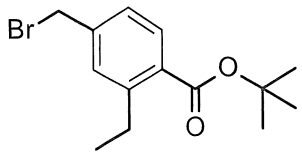
E) *tert*-Butyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)benzoat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 2-etyl-4-formylbenzoat (420 mg) và metanol (10 ml) được bổ sung natri borohydrua (102 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Ngoài ra, natri borohydrua (33,9 mg) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (191 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,20 (3H, m), 1,54 (9H, s), 2,86 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz).

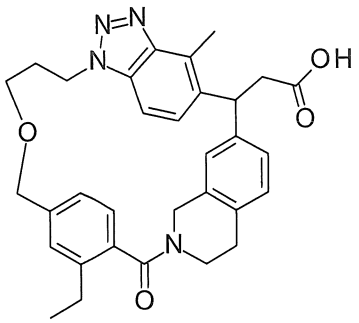
F) *tert*-Butyl 4-(bromometyl)-2-etylbenzoat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)benzoat (191 mg), triphenylphosphin (318 mg) và tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung cacbon tetrabromua (402 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) hai lần để thu được hợp chất tiêu đề (178 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (9H, s), 2,84 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,70 (2H, s), 7,31-7,41 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,7 Hz).

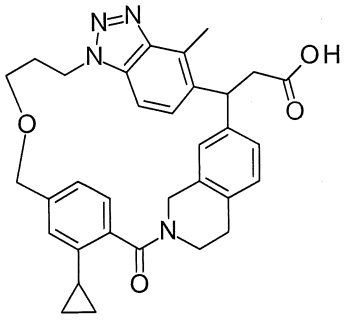
G) Axit [18-etyl-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(bromometyl)-2-etylbenzoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 19

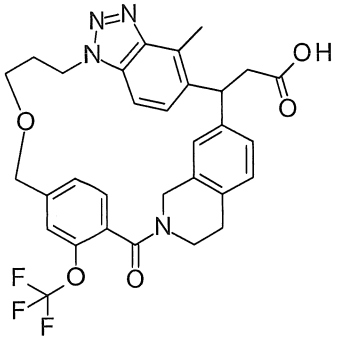
Axit [18-xyclopropyl-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng 3-xyclopropyl-4-hydroxybenzaldehyt theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 18 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 20

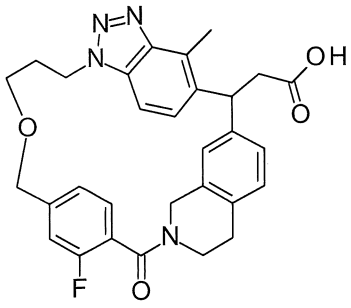
Axit [32-metyl-20-oxo-18-(triflometoxy)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 21

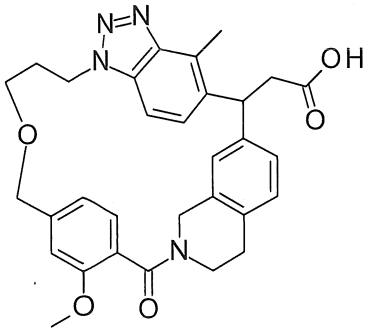
Axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 22

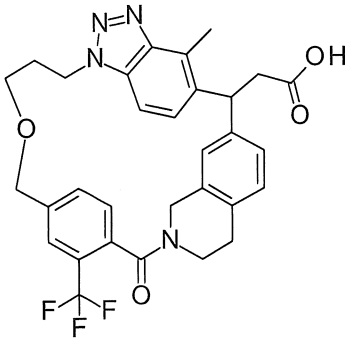
Axit [18-metoxy-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 23

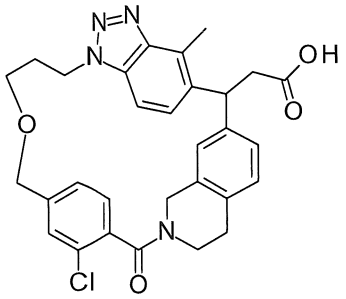
Axit [32-metyl-20-oxo-18-(triflometyl)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 24

Axit [18-clo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

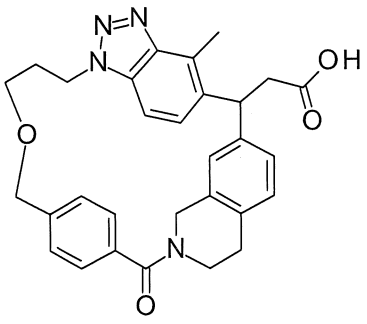


Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 25

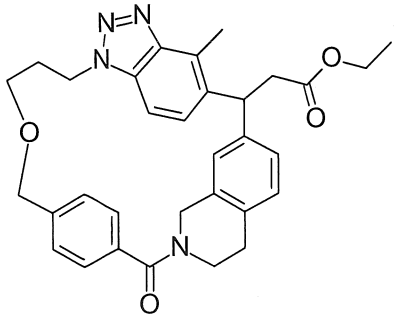
Axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



A) Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu dài)

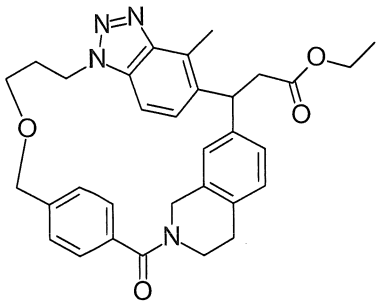


Raxemat của etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (3,2 g) được tách phân đoạn bằng hệ thống sắc ký CO_2 điều chế siêu tới hạn (cột: Xenluloza-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 70/30). Do đó phân đoạn thu được được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (1,5 g) (bất đối xứng, thời gian lưu dài).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 5,706 phút (cột: Alcyon SFC CSP xenluloza-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 70/30, tốc độ dòng: 3,0 mL/phút, nhiệt độ: 35°C, phát hiện: UV 210 nm,nồng độ mẫu: 1 mg/mL, thể tích tiêm: 0,005 mL).

B) Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)

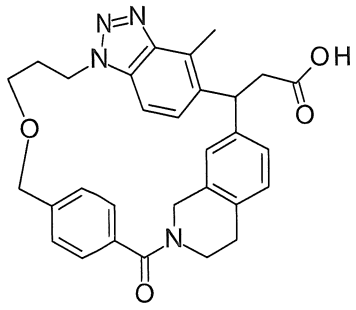


Raxemat của etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (3,2 g) được tách phân đoạn bằng hệ thống sắc ký CO_2 điều chế siêu tới hạn (cột: Xenluloza-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 70/30). Do đó, phân đoạn thu được được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (1,5 g) (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 4,465 phút (cột: Alcyon SFC CSP xenluloza-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., pha động: cacbon dioxit/metanol = 70/30, tốc độ dòng: 3,0 mL/phút, nhiệt độ: 35°C, phát hiện: UV 210 nm,nồng độ mẫu: 1 mg/mL, thể tích tiêm: 0,005 mL).

C) Axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn) (1,5 g) trong tetrahydrofuran (15 ml) và etanol (7,5 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 1N (14 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dưới áp suất giảm, các dung môi hữu cơ được loại bỏ. Sau đó, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó tạo tính axit bằng axit hydrocloric 1N tại 0°C. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được tái kết tinh từ hỗn hợp của etanol (50 ml) và nước (45 ml) để thu được hợp chất tiêu đề (1,37 g).

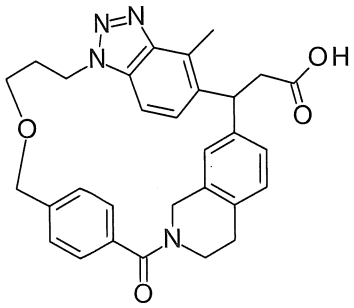
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (2H, br s), 2,54 (3H, s), 2,90 (2H, br t, J = 6,5 Hz), 2,96-3,20 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,72-3,83 (2H, m), 3,84-4,09 (2H, m), 4,19-4,32 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,66-4,90 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,85 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33-7,45 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,86-12,62 (1H, m).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 22,3 phút, cột: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 µm, 250 x 4,6 mm I.D.), pha động: A/B = 82,5/17,5, A = hexan (axit trifloaxetic 0,1%), B = etanol (axit trifloaxetic 0,1%), tốc độ dòng: 2,0 mL/phút, phát hiện: UV 220 nm và 254 nm, nhiệt độ đo: nhiệt độ phòng, nồng độ mẫu: 0,5 mg/mL, thể tích tiêm: 0,01 mL.

Ví dụ 26

Axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>



Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (bất đối xứng, thời gian lưu dài) (1,5 g) trong tetrahydrofuran (15 ml) và etanol (7,5 ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 1M (13,9 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dưới áp suất giảm, các dung môi hữu cơ được loại bỏ. Sau đó, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó được tạo tính axit bằng axit hydrocloric 1N tại 0°C. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc, và được tái kết tinh bằng cách sử dụng etanol (38 ml) và nước (38 ml) để thu được hợp chất tiêu đề (1,38 g).

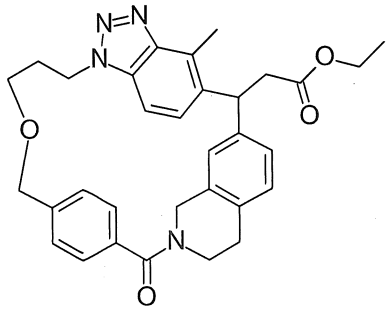
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 2,35-2,36 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,87-3,18 (4H, m), 3,25-3,51 (2H, m), 3,79 (2H, br t, J = 6,3 Hz), 3,85-4,09 (2H, m), 4,20-4,52 (2H, m), 4,71-4,91 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,82 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,27 (1H, s).

Các điều kiện phân tích thời gian lưu: 32,4 phút, cột: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 μm, 250 x 4,6 mm I.D.), pha động: A/B = 82,5/17,5, A = hexan (axit trifloaxetic 0,1%),

B = etanol (axit trifloaxetic 0,1%), tốc độ dòng: 2,0 mL/phút, phát hiện: UV 220 nm và 254 nm, nhiệt độ đo: nhiệt độ phòng, nồng độ mẫu: 0,5 mg/mL, thể tích tiêm: 0,01 mL.

Ví dụ 27

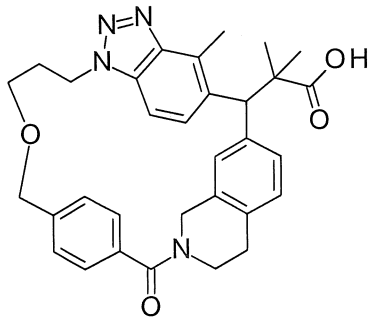
Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat



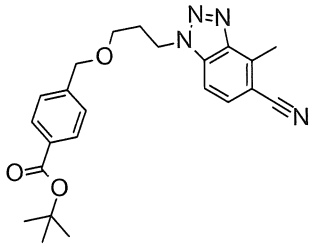
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 16 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 28

Axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



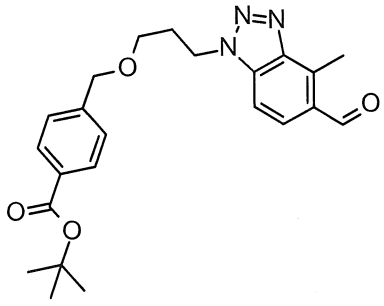
A) *tert*-Butyl 4-{[3-(5-xyano-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-{[3-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (1,4 g) trong *N*, *N*-dimetylformamit (20 ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (351 mg) và kẽm xyanua (1,07 g), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được tách và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,16 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,61 (9H, s), 2,32 (2H, quin, J = 6,2 Hz), 3,01 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89-8,05 (2H, m).

B) *tert*-Butyl 4-{[3-(5-formyl-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat

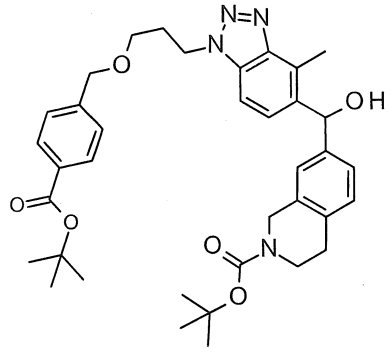


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-{[3-(5-xyano-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (1 g), axit axetic (7 ml), pyridin (7 ml) và nước (7 ml) được bổ sung huyền phù nước của Raney niken (1,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm dưới khí quyển hydro. Sau khi lọc khỏi Raney niken, nước được bổ sung vào

dung dịch phản ứng, và dung dịch này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và nước muối, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (450 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,23-2,41 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,30-7,43 (3H, m), 7,96 (3H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 10,52 (1H, s). MS m/z 410,3 $[M+H]^+$.

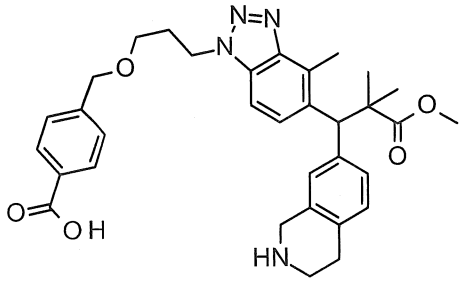
C) *tert*-Butyl 7-{[1-(3-{[4-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl]metoxy}propyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl](hydroxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-{[3-(5-formyl-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (330 mg), kali phosphat (513 mg), tert-butyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (2 g), CPME (20 ml) và nước (4 ml) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien)rodi (I) dime (80 mg) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 1 giờ dưới khí quyển argon. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) và sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (260 mg).

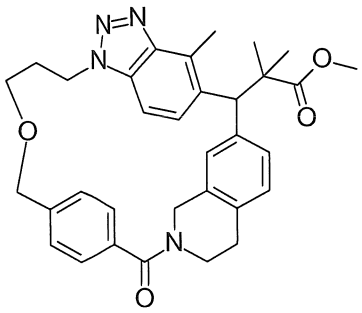
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,57-1,63 (9H, m), 2,20-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, br d, J = 2,0 Hz), 2,70-2,89 (5H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,62 (2H, br t, J = 5,7 Hz), 4,40-4,57 (4H, m), 4,73 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,23 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,04-7,18 (3H, m), 7,27-7,37 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz).

D) Axit 4-[(3-{5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propyl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}propoxy)metyl]benzoic



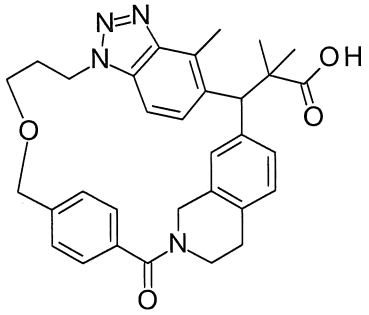
Dung dịch của *tert*-butyl 7-{[1-(3-{[4-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl]metoxy}propyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl](hydroxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (50 mg) trong axetonitril (0,5 ml) được bổ sung 2,2,2-tricloaxetonitril (22,5 mg) tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen (2,4 mg) được bổ sung vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút, và (1-metoxy-2-metyl-prop-1-enoxy)-trimetyl-silan (79 ul) và 1,1,1-triflo-*N*-[(triflometyl)sulfonyl]metansulfonamit (5 mg) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan, etyl axetat/metanol) để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch 4M HCl/CPME (2 ml) để thu được hợp chất tiêu đề. Cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

E) Metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoat



Dung dịch của cặn thu được ở bước trước đó trong *N*,*N*-dimetylformamit (1,5 ml) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,062 mL) tại 0°C. Dung dịch thu được này được bổ sung theo giọt vào dung dịch của HATU (40 mg) trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề. Cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

F) Axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic

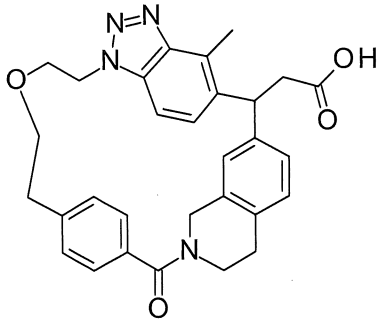


Dung dịch của cặn thu được ở bước trước đó trong dimetylsulfoxit (0,25 ml) được bổ sung kali trimetylsilanolat (16,2 mg) tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp tại 50°C trong 8 giờ, thêm kali trimetylsilanolat (8 mg) được bổ sung tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp tại 50°C qua đêm, nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/metanol). Cặn thu được được bổ sung nước, và chất kết tủa được tách bằng cách lọc để thu được hợp chất tiêu đề (7 mg).

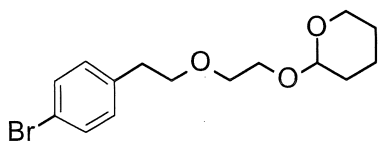
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, s), 1,32 (3H, s), 2,31-2,42 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,36-3,44 (3H, m), 3,57-3,76 (1H, m), 3,83-4,15 (3H, m),4,23-4,45 (2H, m), 4,73-4,82 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,63-6,80 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,42 (1H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,0Hz), 12,36 (1H, s).

Ví dụ 29

Axit [32-metyl-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



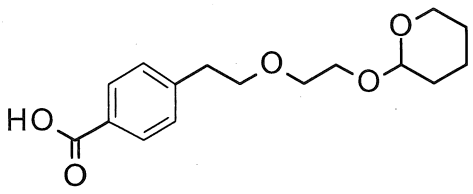
A) 2-{2-[2-(4-Bromophenyl)etoxy]etoxy}oxan



Dung dịch của 2-(4-bromophenyl)etanol (1 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (20 ml) được bổ sung natri hydrua (50%, 597 mg) tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng tại 0°C trong 1 giờ, 2-(2-bromoetoxy)tetrahydropyran (2,08 g) được bổ sung tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (907 mg).

MS m/z 353,2 $[M+Na]^+$.

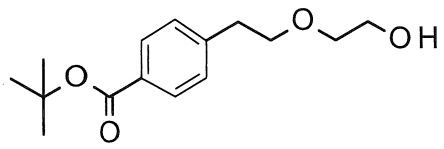
B) Axit 4-(2-{2-[(oxan-2-yl)oxy]etoxy}etyl)benzoic



Dung dịch của 2-{2-[2-(4-bromophenyl)etoxy]etoxy}oxan (2,81 g) trong tetrahydrofuran (30 ml) được bổ sung dung dịch n-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 8,01 ml) tại -78°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Cacbon dioxit được tạo ra từ đá khô được cho qua dung dịch phản ứng tại -78°C, và dung dịch được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung axit hydrocloric 1M để trung hòa, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,76 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30-1,78 (6H, m), 2,88 (2H, br t, J = 6,6 Hz), 3,24-3,60 (4H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,53 (1H, br s), 7,37 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,59-12,88 (1H, m).

C) *tert*-Butyl 4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]benzoat

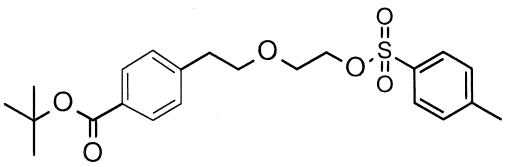


Dung dịch của axit 4-(2-{2-[(oxan-2-yl)oxy]etoxy}etyl)benzoic (1,76 g) trong toluen (20 ml) được bổ sung 1,1-di-*tert*-butoxy-*N*,*N*-dimetyl-methanamin (6,08 g) tại 100°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Ngoài ra, 1,1-di-*tert*-butoxy-*N*,*N*-dimetyl-methanamin (6,08 g) được bổ sung tại 100°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,47 g). Cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của cặn thu được (1,47 g) trong etanol (15 ml) được bổ sung pyridini *p*-toluensulfonat (105 mg) tại 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung trietylamin tại nhiệt độ phòng, và dung dịch này được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,37-3,52 (4H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,57 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,37 (2H, br d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

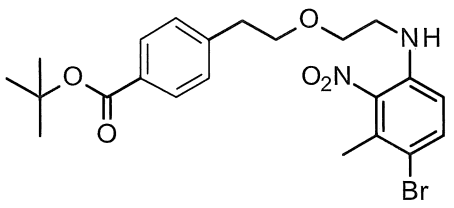
D) *tert*-Butyl 4-(2-{2-[(4-metylbenzen-1-sulfonyl)oxy]etoxy}etyl)benzoat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]benzoat (1,14 g), *p*-toluensulfonyl clorua (1,63 g), 4-dimetylaminopyridin (52,3 mg), trietylamin (2,39 ml) và tetrahydrofuran (10 ml), hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung trietylamin (1,2 ml) và *p*-toluensulfonyl clorua (815 mg), và dung dịch phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,62 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,80 (2H, br t, J = 6,5 Hz), 3,50-3,59 (4H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, br d, J = 8,1 Hz), 7,72-7,83 (4H, m). MS m/z 443,2 $[M+Na]^+$.

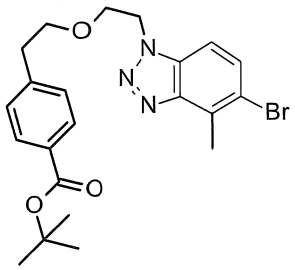
E) *tert*-Butyl 4-{2-[2-(4-bromo-3-metyl-2-nitroanilino)etoxy]etyl}benzoat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-(2-{2-[(4-metylbenzen-1-sulfonyl)oxy]etoxy}etyl)benzoat (1,32 g), 4-bromo-3-metyl-2-nitro-anilin (869 mg) và xesi cacbonat (2,04 g) trong *N*,*N*-dimetylformamit (15 ml) được khuấy tại 80°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (761 mg).

MS m/z 501,2 $[M+Na]^+$.

F) *tert*-Butyl 4-{2-[2-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)etoxy]etyl}benzoat

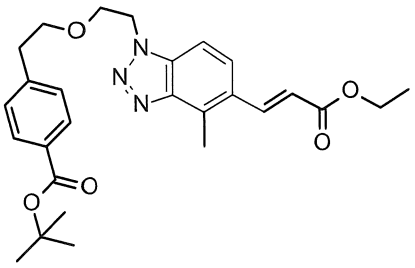


Hỗn hợp của tert-butyl 4-{2-[2-(4-bromo-3-metyl-2-nitroanilino)etoxy]etyl}benzoat (761 mg), amoni clorua (849 mg), sắt (443 mg), etanol (10 ml) và nước (2 ml) được khuấy tại 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (299 mg). Cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của cặn thu được trong axit axetic (3 ml) và nước (0,5 ml) được bổ sung dung dịch của natri nitrit (91,8 mg) trong nước (1 ml) tại 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này tại 0°C trong 30 phút, nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước, dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) và sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (223 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (9H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,74 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,07 (2H, br d, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, br d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (2H, br d, J = 7,8 Hz).; MS m/z 460,1 $[M+H]^+$;

G) *tert*-Butyl 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}etoxy)etyl]benzoat

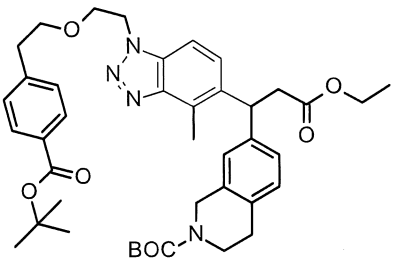


Dung dịch của *tert*-butyl 4-{2-[2-(5-bromo-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)etoxy]etyl}benzoat (148 mg), etyl acrylat (0,211 ml) và N,N-diisopropyletylamin (0,225 ml) trong *N,N*-dimetylformamit (2,5 ml) được bổ sung tri(o-tolyl)phosphin (29,4 mg) và paladi axetat (11 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 4 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (163 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 (9H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,90 (2H, br t, J = 4,9 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,07 (2H, br d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,81 (2H, br d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 16,0 Hz).

MS m/z 480,3 $[M+H]^+$.

H) *tert*-Butyl 7-{1-[1-(2-{2-[4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]etoxy}etyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

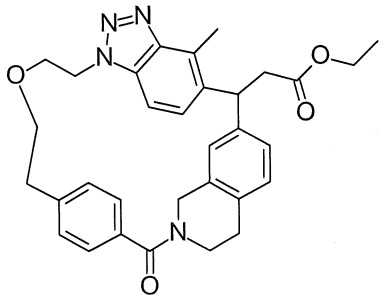


Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl}etoxy)etyl]benzoat (163 mg), tert-butyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (147 mg), natri dodexyl sulfat (49,1 mg), trietylamin (0,14 ml), CPME (2 ml) và nước (1 ml) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien)rodi (I) dime (16,8 mg) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (126 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,59 (9H, s), 2,70-2,83 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,98-3,19 (2H, m), 3,59 (4H, br t, J = 6,2 Hz), 3,89 (2H, br t, J = 5,0 Hz), 4,02 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,42-4,52 (2H, m), 4,72 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,96 (1H, br t, J = 7,8 Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, br d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz).

MS m/z 713,4 $[M+H]^+$.

I) Etyl [32-metyl-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat



Dung dịch của tert-butyl 7-{1-[1-(2-{2-[4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]etoxy}etyl)-4-metyl-1H-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (139 mg) trong CPME (1,5 ml)

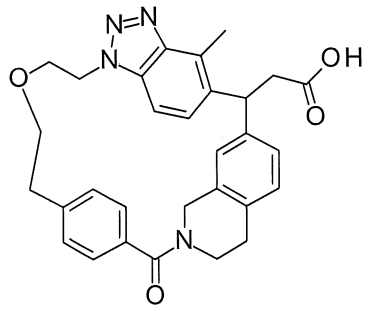
được bổ sung dung dịch 4N HCl/CPME (1,27 ml) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó được cô đặc. Cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch của cặn thu được và *N,N*-diisopropyletylamin (0,17 ml) trong *N,N*-dimetylformamit (10 ml) được bổ sung theo giọt vào dung dịch của HATU (111 mg) trong *N,N*-dimetylformamit (10 ml) tại nhiệt độ phòng qua 30 phút. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan, metanol/etyl axetat) và sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (80 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,68-2,91 (5H, m), 2,94-3,11 (3H, m), 3,17-3,29 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,91-4,19 (7H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 4,91-5,05 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,40 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz).

MS m/z 539,3 $[M+H]^+$.

J) Axit [32-metyl-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



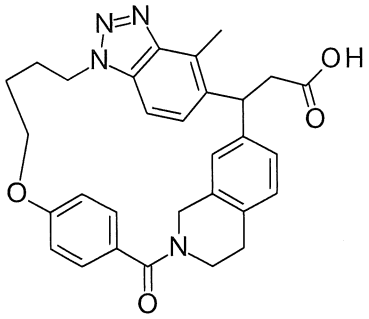
Dung dịch của etyl [32-metyl-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19},1^{3,7},0^{6,10},0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (105 mg) trong tetrahydrofuran (1,5 ml) và etanol (1,5 ml) được bổ sung dung dịch lithi hydroxit nước 4M (0,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung thêm dung dịch lithi hydroxit nước 4M (0,5 ml), và dung dịch phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, nước (3 ml) được bổ sung vào cặn, và dung dịch này được trung hòa tại 0°C bằng axit hydrocloric 2N. Chất kết tủa được lọc để thu được hợp chất tiêu đề (72,5 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (3H, s), 2,68-2,79 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 3,50-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,94-4,10 (4H, m), 4,74-4,84 (1H, m), 4,87-4,96 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,59-6,66 (2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,19-12,34 (1H, m).

Ví dụ 30

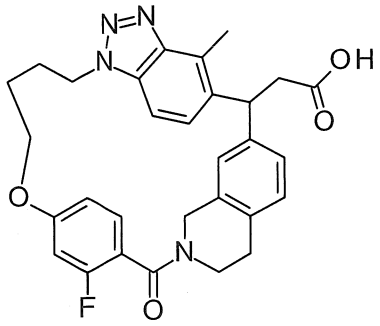
Axit [32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 31

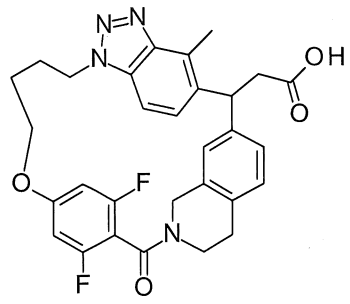
Axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 32

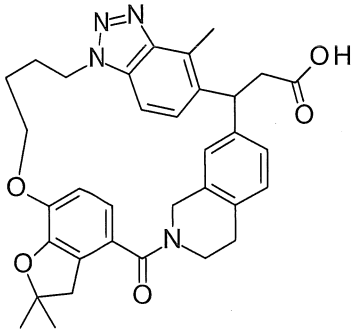
Axit [18,30-diflo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic



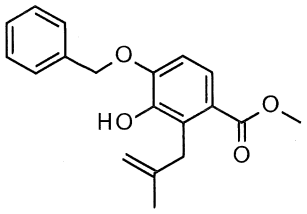
Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 33

Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic



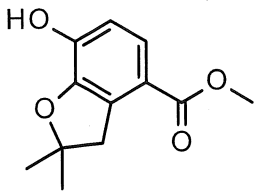
A) Metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-(2-metylprop-2-en-1-yl)benzoat



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 3-hydroxy-4-phenylmetoxybenzoat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 8A) đến Ví dụ 8B) hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 313,2 $[M+H]^+$.

B) Metyl 7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat

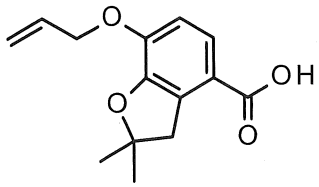


Hỗn hợp của metyl 4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-(2-metylprop-2-en-1-yl)benzoat (390 mg), axit formic (5 ml) và nước (0,5 ml) được khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp

phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (125 mg).

MS m/z 223,2 $[M+H]^+$.

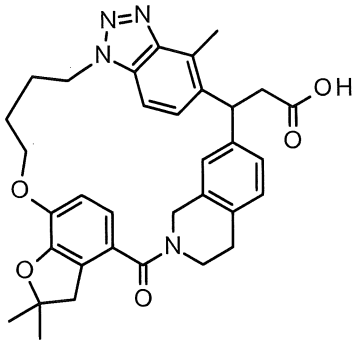
C) Axit 2,2-dimetyl-7-[(prop-2-en-1-yl)oxy]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic



Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng metyl 7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylat theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 30 A) đến Ví dụ 30 B) hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

MS m/z 249,1 $[M+H]^+$.

D) Axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetraazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic

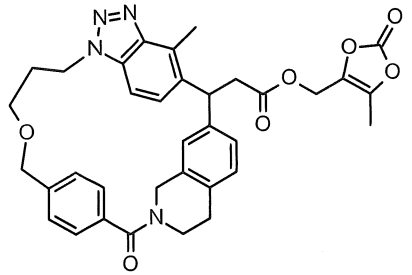


Hợp chất tiêu đề thu được bằng cách sử dụng axit 2,2-dimetyl-7-[(prop-2-en-1-yl)oxy]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-carboxylic theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 9 L) đến Ví dụ 9 N) hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 34

(5-Metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl)metyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>

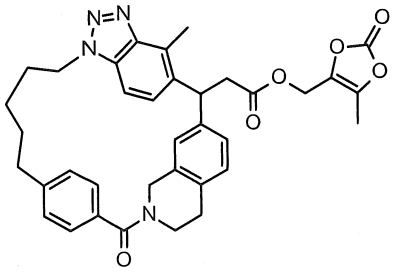


Dung dịch của axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <52,6 mg, bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)> trong *N*,*N*-dimetylformamit (0,5 ml) được bổ sung kali cacbonat (28,5 mg) và 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (0,011 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Hỗn hợp này sau đó được làm khô qua magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (25 mg).

Ví dụ 35

(5-Metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl)metyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

<Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>

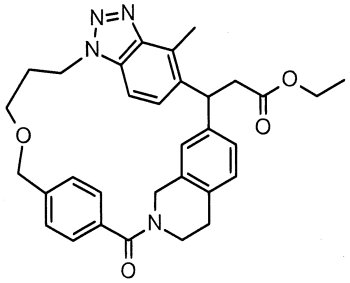


Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 34 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 36

Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)

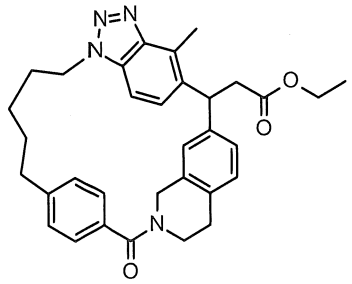


Quá trình tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng iodoetan theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 34 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 37

Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

(bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)

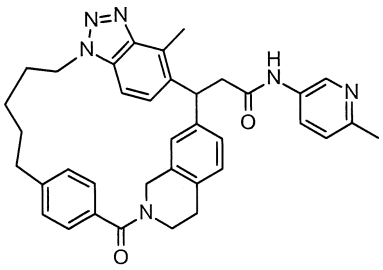


Quá trình tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng iodoetan theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 34 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 38

2-[32-Metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-N-(6-metylpyridin-3-yl)axcetamit

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>

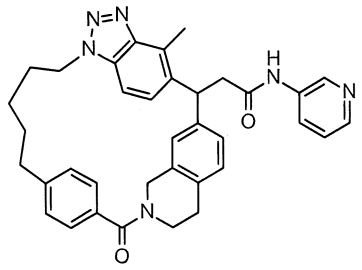


Hỗn hợp của axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <25 mg, bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)> và *N*,*N*-dimetylformamit (0,25 ml) được bổ sung trietylamin (0,0138 ml), HOBt (8 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (11,3 mg) và 6-metylpyridin-3-amin (6 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và chất kết tủa được tách bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất tiêu đề (20 mg).

Ví dụ 39

2-[32-Metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-*N*-(pyridin-3-yl)axetamit

<Bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>

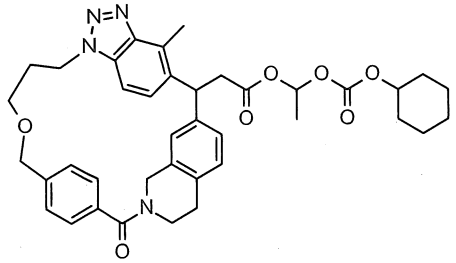


Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 38 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Ví dụ 40

1-{[(xyclohexyloxy)carbonyl]oxy}etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

<Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>

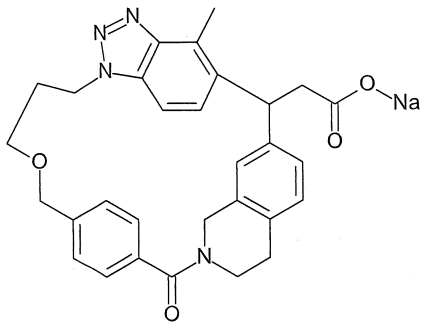


Dung dịch của axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <53,3 mg, bất đối xứng, tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)> trong *N*,*N*-dimetylformamit (0,5 ml) được bổ sung xesi cacbonat (51 mg) và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat (34,5 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Hỗn hợp này sau đó được làm khô qua magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan). Sau khi tạo huyền phù cặn thu được bằng nước, huyền phù này được cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (49 mg).

Ví dụ 41

Natri [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat

<Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>

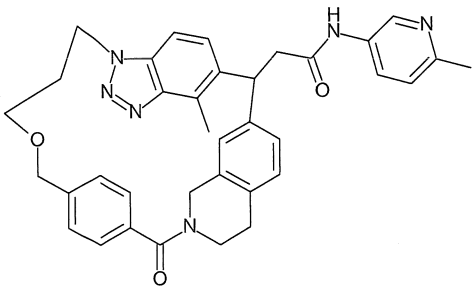


Hỗn hợp của axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)> (42,7 mg) trong metanol (0,5 ml) được bổ sung natri hydroxit 2N (0,0418 ml) tại nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (40 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25-2,41 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,35-3,47 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,82-4,08 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 4,67-4,91 (3H, m), 5,96 (1H, s), 6,67-6,74 (2H, m), 6,74-6,87 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ 42

2-[32-Metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-*N*-(6-metylpyridin-3-yl)axetamit

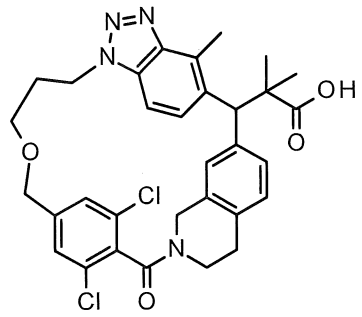


Quá trình tổng hợp được thực hiện theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 38 hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

Các hợp chất của các Ví dụ 43 đến 54 có thể được điều chế theo các phương pháp được chỉ ra trong Ví dụ 28 được mô tả trên đây hoặc các phương pháp tương đương với chúng.

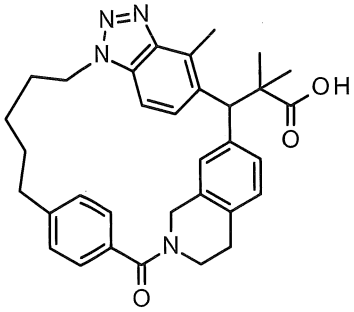
Ví dụ 43

Axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



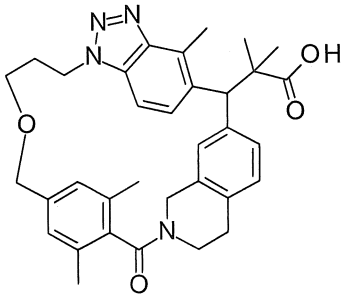
Ví dụ 44

Axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



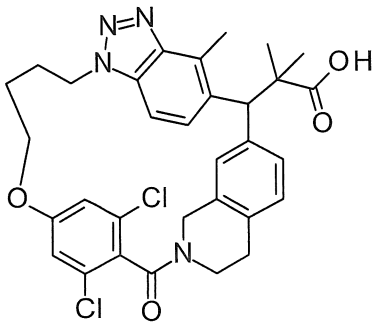
Ví dụ 45

Axit 2-mMetyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



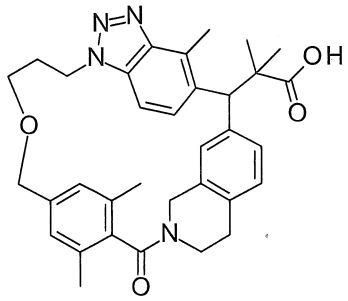
Ví dụ 46

Axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



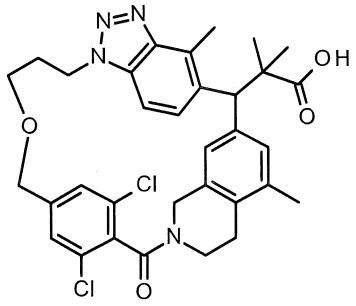
Ví dụ 47

Axit 2-mMetyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



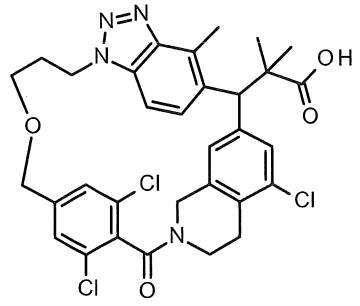
Ví dụ 48

Axit 2-[18,30-diclo-25,32-dimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



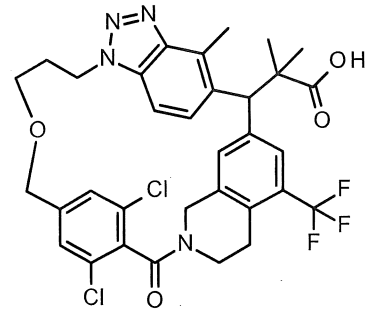
Ví dụ 49

Axit 2-metyl-2-[18,25,30-triclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic



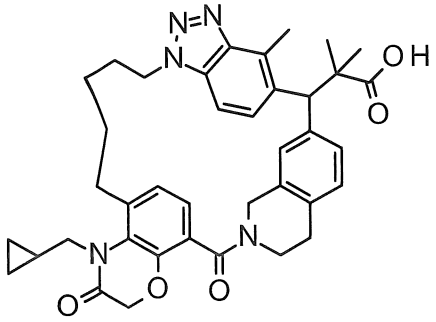
Ví dụ 50

Axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-25-(triflometyl)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



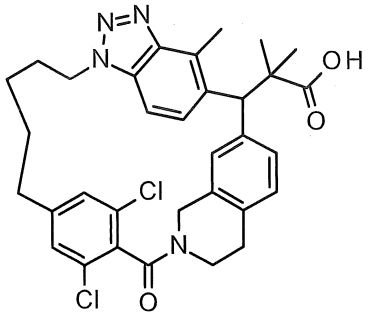
Ví dụ 51

Axit 2-[8-(xyclopropylmetyl)-34-metyl-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-pentaazaheptaxyclo[23.5.3.2^{3,10}.1^{19,23}.0^{4,9}.0^{16,20}.0^{28,32}]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-yl]-2-metylpropanoic



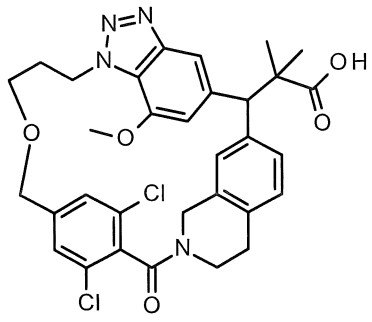
Ví dụ 52

Axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



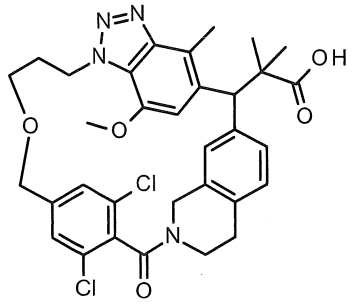
Ví dụ 53

Axit 2-[18,30-Diclo-5-metoxy-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



Ví dụ 54

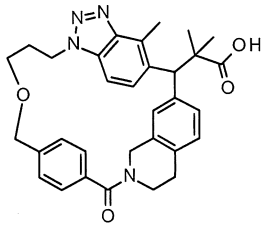
Axit 2-[18,30-diclo-5-metoxy-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic



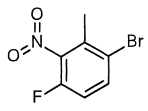
Ví dụ 55

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



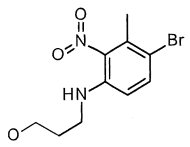
A) 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitro-benzen



Dung dịch của 1-flo-3-metyl-2-nitro-benzen (10 g) trong TFA (23 mL) và H_2SO_4 (10 mL) được bổ sung NBS (14 g) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào trong đá. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được hợp chất tiêu đề (14 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,34 (3H, s), 7,46 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,93-7,97 (1H, m)

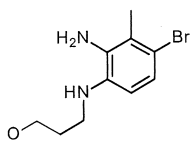
B) 3-[(4-Bromo-3-metyl-2-nitrophenyl)amino]propan-1-ol



Dung dịch của 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitro-benzen (14 g) trong DMF (150 mL) được bổ sung K_2CO_3 (16,655 g) và 3-amino propanol (6 mL) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại 80°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước lạnh đá được bổ sung vào khối lượng phản ứng tại 0°C. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước. Cặn được làm bay hơi và được rửa bằng n-pentan để thu được hợp chất tiêu đề (14 g) ở dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,68 (2H, q, J = 5,9 Hz), 2,24 (3H, s), 3,17 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,44 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,58-4,60 (1H, m), 6,22 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 289,2 $[M+H]^+$.

C) 3-[(2-Amino-4-bromo-3-metylphenyl)amino]propan-1-ol

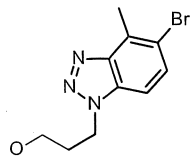


Dung dịch có khuấy của 3-[(4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl)amino]propan-1-ol (14,6 g) trong etanol (150 mL) và nước (80 mL) được bổ sung sắt (14,1 g) và NH_4Cl

(27 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng celite và dung môi được làm bay hơi. Cặn được dừng bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (50mlx3). Lớp hữu cơ tổng số được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (11,8 g) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,69-1,76 (2H, quin, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 3,18 (2H, q, J = 6,5 Hz), 3,49 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,45-4,48 (1H, m), 4,53-4,64 (3H, m), 6,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 258,9 $[M+H]^+$.

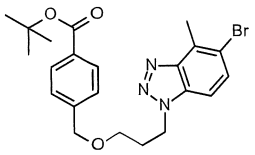
D) 3-(5-Bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propan-1-ol



Dung dịch của 3-[(2-Amino-4-bromo-3-metylphenyl)amino]propan-1-ol (12 g) trong 6N HCl (122 mL) được bổ sung từ từ dung dịch của $NaNO_2$ (6,4 g) của nước (36 mL) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaOH 4N tại 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel (120 g, 60% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (11 g) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,03 (2H, quin, J = 6,4 Hz), 2,71 (3H, s), 3,39 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,66 (1H, br t, J = 4,7 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,68 (2H, s). MS m/z 270,1 $[M+H]^+$.

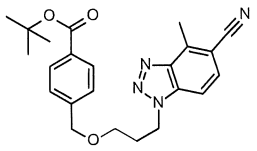
E) 4-{[3-(5-Bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat



Dung dịch có khuấy của 3-(5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propan-1-ol (11,4 g) trong THF (250 ml) được bổ sung NaH (60% trong dầu, 10,12 g) tại 0°C và được khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Dung dịch này được bổ sung TBAI (31 g) và *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat (22,8 g) tại 0°C và được khuấy tại 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2; 10%EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (16 g) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,23 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,43 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz). MS m/z 460,1 $[M+H]^+$.

F) *tert*-Butyl 4-{[3-(5-xyano-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat

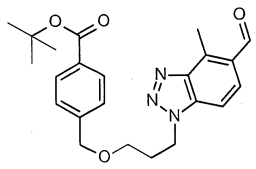


Trong ống được bịt kín được làm khô trong lò, dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-{[3-(5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (15 g) trong DMA (125 mL) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (2,3 g), bụi Zn (0,637 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khử khí với khí quyển argon trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (1,495 g) sau đó là dppf (1,8 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 150°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C, được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được pha loãng bằng nước (10 lần) và khuấy nó trong 30 phút. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa

bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 20-25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (10 g) ở dạng dầu dính không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,22 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,83-2,85 (3H, m), 3,44 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,40 (2H, s), 4,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,80 (4H, m). MS m/z 407,0 $[M+H]^+$.

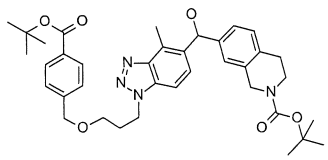
G) *tert*-butyl 4-{[3-(5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat



Dung dịch có khuấy của 4-{[3-(5-xyano-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (4,7 g) trong pyridin (85 mL) được bổ sung AcOH (85 mL), nước (85 mL) sau đó là Raney Ni (trong nước, 47 mL) tại 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện áp suất dương của bong bóng hydro trong 24 giờ tại 25°C. Tiến trình phản ứng được đánh giá chỉ bằng LC/MS. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric 0,5M, $NaHCO_3$ nước bão hòa, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 30-35% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,3 g) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,21-2,26 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,43 (2H, s), 4,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,80 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,43 (1H, s). MS m/z 410,4 $[M+H]^+$.

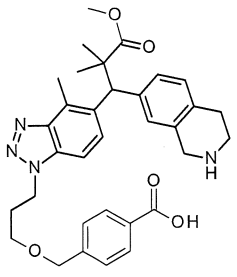
H) *tert*-Butyl 7-({1-[3-({4-[(*tert*-butoxy)carbonyl]phenyl}metoxy)propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl}(hydroxy)metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 4-{[3-(5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propoxy]metyl}benzoat (2,6 g) trong hỗn hợp của CPME (60 ml) và nước (12 ml) được bổ sung *tert*-butyl 7-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (6,8 g), K_3PO_4 (4,04 g) tại 25°C. Dung dịch này được bổ sung $[RhCl(COD)]_2$ (627 mg) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C và được dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2 g) ở dạng chất rắn dính màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,39 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,19-2,16 (2H, m), 2,68-2,72 (5H, m), 3,41 (2H, t, J = 5,88 Hz), 3,48-3,51 (2H, m), 4,42-4,46 (4H, m), 4,74 (2H, t, J = 6,68 Hz), 5,87-5,88 (1H, m), 6,03-6,04 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,04 Hz), 7,58 (2H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,12 Hz). MS m/z 643,1 $[M+H]^+$.

I) Axit 4-[(3-{5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl}propoxy)metyl]benzoic



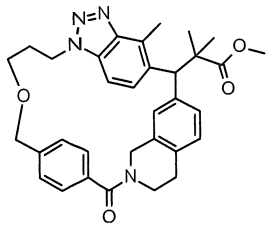
Dung dịch có khuấy của *tert*-Butyl 7-({1-[3-({4-[(*tert*-butoxy)carbonyl]phenyl}metoxy)propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl}(hydroxy)metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (700 mg) trong DCM (30 mL) được bổ sung [(1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy]trimetylsilan (1,2 mL) và $TiCl_4$ (1M trong DCM, 2,4 mL) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LCMS và TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (pH ~8) và được lọc qua tầng celite. Sau khi lọc, lớp nước được chiết bằng 10% MeOH/DCM (3x 50 mL), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi để thu được hỗn hợp, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp trong dioxan (6 mL) được bổ sung dung dịch 4M HCl /dioxan (6 mL) theo giọt tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được hợp chất tiêu đề (250 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,29 (6H, m), 2,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,67-2,71 (5H, m), 3,07-3,08 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,28-4,38 (2H, m), 4,70-4,73 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,01-7,09 (4H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz).

MS m/z 571,2 $[M+H]^+$.

J) Metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat (thời gian lưu ngắn) và metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat (thời gian lưu dài)



Dung dịch của HATU (406 mg) trong DMF (15 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoic (500 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,74 mL) trong DMF (32 ml) tại 25°C bằng bơm ống tiêm trong 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng pha bình thường (phương pháp C) để thu được metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn) (55 mg) và metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài) (45 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,78 (3H, m), 6,17

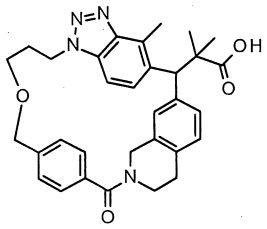
(1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,9 Hz). MS m/z 553,0 $[M+H]^+$.

metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,62-3,63 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,78 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz). MS m/z 553,2 $[M+H]^+$.

K) axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



Dung dịch có khuấy của metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn) (80 mg) trong DMSO (1,5 ml) được bổ sung TMSOK (92 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia

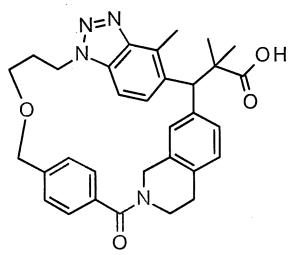
nhiệt tại 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC & LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (21,15 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, brs), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,65-3,67 (1H, m), 3,86-3,96 (3H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>



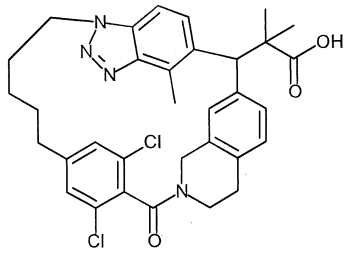
Dung dịch có khuấy của metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài) (73 mg) trong

DMSO (1,5 ml) được bổ sung TMSOK (84 mg) tại 25°C, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 3 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (16,42 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,18-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, brs), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,64 (1H, brs), 3,86-3,99 (3H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic

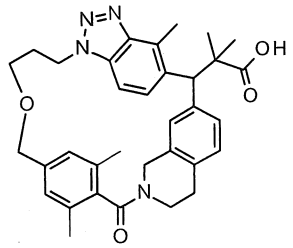


Các hợp chất của Ví dụ 57 có thể được điều chế theo phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện trong phần Ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với chúng.

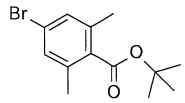
Ví dụ 58

axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



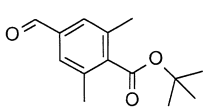
A) *tert*-butyl 4-bromo-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch của axit 4-bromo-2,6-dimetyl-benzoic (1 g) trong toluen (10 ml) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Dung dịch này được bổ sung *N,N*-dimetylformamit di-*tert*-butyl axetal (6,2 ml) trong toluen (5 ml) theo giọt tại điều kiện gia nhiệt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thêm 1 giờ nữa tại nhiệt độ đó. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 12% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (840 mg) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53 (9H, s), 2,24 (6H, s), 7,32 (2H, s).

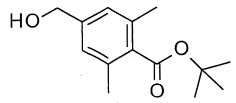
B) *tert*-butyl 4-formyl-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-bromo-2,6-dimetylbenzoat (2 g) trong THF (20 ml) được bổ sung n-BuLi (1,6M trong hexan) (4,4 ml) tại -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 15 phút. Dung dịch này được bổ sung DMF (1,1 ml) tại -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,5 g) ở dạng chất rắn màu nâu mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,56 (9H, s), 2,33 (6H, s), 7,62 (2H, s), 9,95 (1H, s).

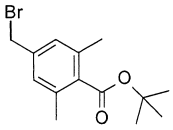
C) *tert*-butyl 4-[hydroxymetyl]-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-formyl-2,6-dimetylbenzoat (3,8 g) trong metanol (35 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (676 mg) từ từ theo phần tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước lạnh đá. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 15% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,7 g) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,90 (2H, s).

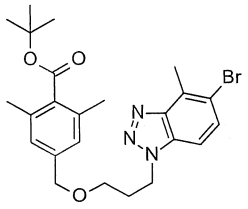
D) *tert*-butyl 4-[bromometyl]-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-[hydroxymetyl]-2,6-dimetylbenzoat (2,8 g) trong THF (60 ml) được bổ sung PPh_3 (3,734 g) sau đó là CBr_4 (5,9 g) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 12% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,62 (2H, s), 7,15 (2H, s).

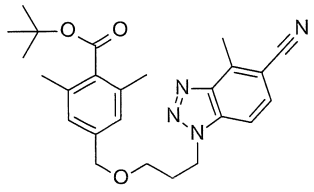
E) *tert*-butyl 4-[[3-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của 3-(5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)propan-1-ol (7,2 g) trong DMF (50 ml) được bổ sung NaH (1,28 g) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ đó. Dung dịch này được bổ sung *tert*-butyl 4-(bromometyl)-2,6-dimetylbenzoat (8 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thêm 2,5 giờ tại cùng nhiệt độ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước đá. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2; 120 g; 30% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (11 g) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,31 (2H, s), 4,77 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,89 (2H, s), 7,79-7,87 (2H, m). MS m/z 489,3 $[M+H]^+$.

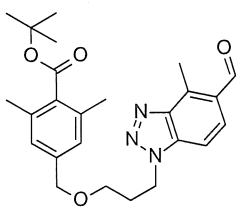
F) *tert*-butyl 4-[[3-[5-xyano-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-[[3-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat (6 g) trong DMA (30 mL) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (866 mg) và bụi Zn (240 mg) tại 25°C, và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng khí quyển argon trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (563 mg) sau đó là dppf (681 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 150°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C, được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được pha loãng bằng nước (10 lần) và được khuấy trong 30 phút. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40g, 20-25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3g) ở dạng dầu dính không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,85 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,26 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,84 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 435,0 $[M+H]^+$.

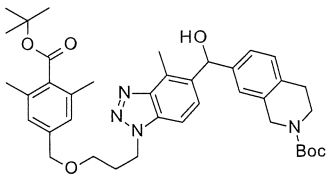
G) *tert*-butyl 4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-[[3-[5-xyano-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat (3 g) trong hỗn hợp của pyridin (120 ml), AcOH (60 ml) và nước (60 ml) được bổ sung $NaPO_2H_2$ (6 g) sau đó là Raney Ni (trong nước) (15 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric nước 0,5M, $NaHCO_3$ nước bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40g, 30-35% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (2,1 g) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 3,05 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,30 (2H, s), 4,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,88 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,44 (1H, s). MS m/z 438,1 $[M+H]^+$.

H) *tert*-butyl 7-[[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl][hydroxy]metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat

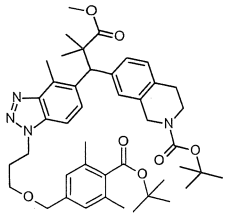


Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat (700 mg) trong hỗn hợp của CPME (45 ml) và nước (9 ml) được bổ sung *tert*-butyl 7-[tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (1,725 g), sau đó là K_3PO_4 (1,02 g) và $[RhCl(COD)]_2$ (158 mg) tại 25°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C và được dừng bằng NH_4Cl bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô

qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 12g, 25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (500mg) ở dạng chất rắn dính màu vàng nhạt.

MS m/z 671,1 $[M+H]^+$.

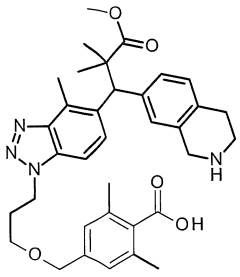
I) *tert*-butyl 7-[1-[1-[3-[[4-[(*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl]-3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl][hydroxy] metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (550 mg) trong DCM (30 ml) được bổ sung [[1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl]oxy]trimetylsilan (0,9 ml) sau đó là $TiCl_4$ (1M trong DCM, 1,8 ml) tại -10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -10°C trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS và TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch có nước $NaHCO_3$ nước bão hòa (pH ~ 8) và được lọc qua tầng celite. Lớp nước được chiết bằng 10% MeOH/DCM (3x 10ml), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (600 mg) ở dạng chất rắn màu xám nhạt, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z 755,6 $[M+H]^+$.

J) axit 4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoic

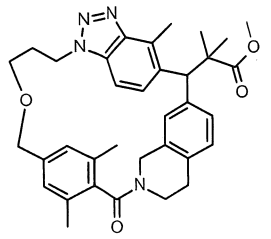


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl]-3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (1,4 g) trong dioxan (14 ml) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 14 ml) theo giọt tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (600 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,30 (6H, m), 1,61 (6H, s), 2,23-2,25 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (2H, brs), 3,13-3,33 (5H, m), 3,42 (5H, s), 3,82-3,86 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,69-4,73 (3H, m), 6,18 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 599,1 $[M+H]^+$.

K) metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn)

L) metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài)



Dung dịch có khuấy của HATU (330,643 mg) trong DMF (10 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoic (400 mg, 0,669 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,437 mL, 2,508 mmol) trong DMF (12 ml) bằng bơm ống tiêm trong 1 giờ tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS); hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Do đó sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế bất đối xứng pha bình thường (phương pháp C) để thu được metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn) (55 mg) và metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài) (60 mg).

metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn)

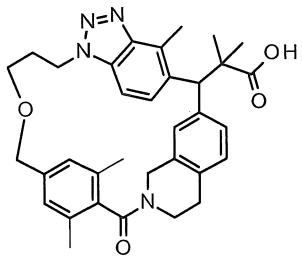
MS m/z 581,0 $[M+H]^+$.

metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài)

MS m/z 580,9 $[M+H]^+$.

M) axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



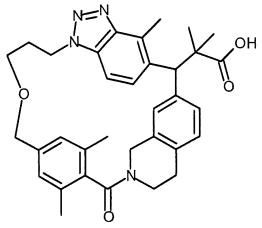
Dung dịch có khuấy của metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8,9,10,21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu ngắn) (121 mg) trong DMSO (2,3 ml) được bổ sung TMSOK (133,82 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (40 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, brs), 2,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,34-3,35 (2H, m), 3,52-3,63 (2H, m), 3,98-4,25 (4H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,84 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,30 (1H, brs). MS m/z 567,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59

axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>



Dung dịch có khuấy của metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- yl]propanoat (thời gian lưu dài) (100 mg) trong DMSO (1,8 ml) được bổ sung TMSOK (110,59 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế

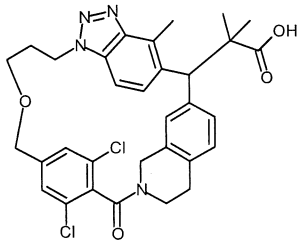
pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (40 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, brs), 2,90 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,33-3,34 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 4,66-4,71 (2H, m) 4,80-4,85 (1H, m), 5,83 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,22 (1H, brs). MS m/z 567,5 $[M+H]^+$.

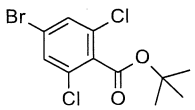
Ví dụ 60

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14- oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2- metylpropanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



A) *tert*-butyl 4-bromo-2,6-diclobenzoat

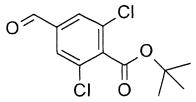


Dung dịch của axit 4-bromo-2,6-diclobenzoic (5 g) trong toluen (50 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Dung dịch này được bổ sung *N,N*-dimetylformamit di-*tert*-butyl axetal (27 mL) trong toluen (20 mL) theo giọt trong điều kiện gia nhiệt và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh

giá bằng TLC), các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 10% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (5,6 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 7,90 (2H, s).

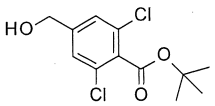
B) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-formylbenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 4-bromo-2,6-diclobenzoat (5,6 g) trong THF (100 ml) được bổ sung iPrMgBr (2M trong THF) (17 ml) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong thêm 15 phút nữa. Dung dịch này được bổ sung DMF (0,6 ml) tại 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ đó trong thêm 15 phút nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (4,6 g) ở dạng dầu không màu, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 8,04 (2H, s), 9,97 (1H, s).

C) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[hydroxymetyl]benzoat

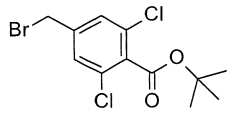


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-formylbenzoat (4,6 g) trong metanol (35 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (700 mg) từ từ theo phần tại 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được rót vào trong nước lạnh đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu

cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 10% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,3 g) ở dạng chất lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,51 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,44 (2H, s).

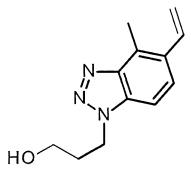
D) *tert*-butyl 4-(bromometyl)-2,6-diclobenzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[hydroxymetyl]benzoat (3,7g) trong THF (45 ml) được bổ sung PPh_3 (8,7 g) sau đó là NBS (5,24 g) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 10% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,8 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 4,69 (2H, s), 7,67 (2H, s).

E) 3-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propan-1-ol

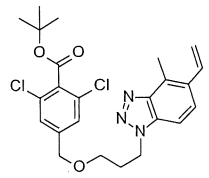


Dung dịch được khử khí của 3-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propan-1-ol (5 g) trong hỗn hợp của THF (50 ml) và n-propanol (100 ml) được bổ sung kali vinyltrifloborat (10 g) sau đó là TEA (10 ml) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 15 phút. Dung dịch này được bổ sung $PdCl_2$(dppf), DCM

(1,5 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô thu được được hòa tan bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 60% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,5 g) ở dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,71 (3H, t, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,75-5,83 (1H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 218,0 $[M+H]^+$.

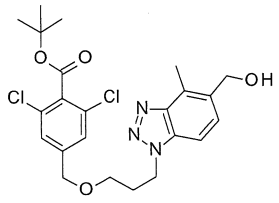
F) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat



Dung dịch có khuấy của 3-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propan-1-ol (4,5 g) trong THF (100 ml) được bổ sung NaH (60% trong dầu, 2,5 g) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 30 phút. Dung dịch này được bổ sung *tert*-butyl 4-[bromometyl]-2,6-diclobenzoat (7 g) tại 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng tại 25°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2; 120 g; 10%EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (6 g) ở dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 2,15-2,21 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,39 (2H, s), 4,77 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,36-5,39 (1H, m), 5,77-5,80 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 475,8 $[M+H]^+$.

G) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-(hydroxymetyl]-4-metyl-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat



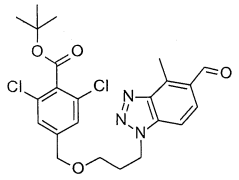
Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat (4,1 g) trong DCM (80 ml) được bổ sung pyridin (2,08 ml) và được làm lạnh đến -78°C. Dung dịch này được cho khi ozon đi qua trong 10 phút tại -78°C. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được dừng bằng axit xitric 0,5 N. Lớp nước được chiết bằng DCM, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được trong hỗn hợp tách được của axit 1-[3-[{4-[[*tert*-butoxy) carbonyl]-3,5-diclophenyl} metoxy) propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxylic và *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl] propoxy] metyl] benzoat (4 g, thô) ở dạng chất lỏng không màu, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của axit 1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy] carbonyl]-3,5-diclophenyl] metoxy] propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxylic và *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl] propoxy] metyl] benzoat (4,6 g) trong THF (50 ml) được bổ sung liên tục NMM (1,5 ml) sau đó là isobutyl cloroformat (2,4 ml) tại -15°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút tại nhiệt độ đó. Sau khi hoàn

thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc và chất kết tủa được rửa bằng THF (2X50 ml). Hỗn hợp này được bổ sung $NaBH_4$ (1,4 g) trong nước (10 ml) tại -15°C ở một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 5 phút. Sau khi hoàn thành việc bắt đầu (như được đánh giá bằng TLC), nước (125 ml) được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng DCM, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2; 40 g; 40% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,9 g) ở dạng chất lỏng không màu.

MS m/z 479,7 $[M+H]^+$.

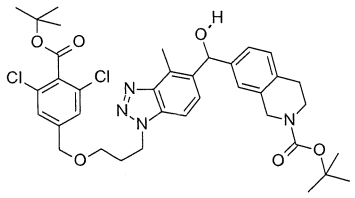
H) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-[hydroxymetyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat (1,9 g) trong DCM (50 ml) được bổ sung MnO_2 hoạt tính (6 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), chất không tan được lọc qua tầng celite. Chất lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,7 g) ở dạng chất lỏng màu nâu, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 2,19-2,25 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,33 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,24 (2H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,42 (1H, s). MS m/z 477,9 $[M+H]^+$.

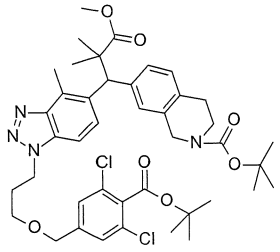
I) *tert*-butyl 7-[[1-(3-[[3,5-diclo-4-[metoxycarbonyl] phenyl] metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl] [hydroxy]metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat (1,2 g) trong hỗn hợp của CPME (50 ml) và nước (10 ml) được bổ sung *tert*-butyl 7-[tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (2,7 g) sau đó là K_3PO_4 (1,6 g) tại 25°C. Dung dịch này được bổ sung $[RhCl(COD)]_2$ (627 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 2 giờ. TLC và LC/MS của hỗn hợp phản ứng chỉ ra sự tạo thành sản phẩm mong muốn cùng với các nguyên liệu ban đầu chưa được phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C và được dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 12g, 25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (800 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,40 (9H, s), 1,55 (9H, s), 2,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,69-2,74 (5H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,36-4,42 (4H, m), 4,74 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,86 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,03 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,04-7,13 (3H, m), 7,41 (2H, s), 7,59 (2H, s). MS m/z 711,2 $[M+H]^+$.

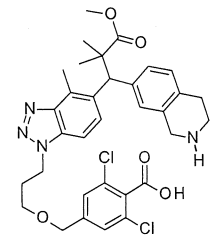
J) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[[1-(3-[[3,5-diclo-4-[metoxycarbonyl] phenyl] metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl][hydroxy]metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (970 mg)) trong DCM (30 mL) được bổ sung [(1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy]trimetylsilan (1,5 ml) sau đó là $TiCl_4$ (1M trong DCM, 3 ml) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS và TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (pH ~ 8) và được lọc qua tầng celite. Sau khi lọc, lớp nước được chiết bằng 10% MeOH/DCM (3x 50mL), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi để thu được hợp chất tiêu đề (1g, thô) ở dạng chất lỏng không màu, mà được sử dụng cho nước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z 795,3$[M+H]^+$.

K) axit 2,6-diclo-4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoic

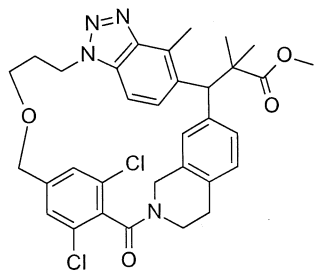


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-

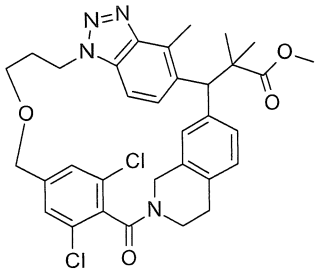
yl]propoxy]metyl] benzoat (970 mg) trong dioxan (10 mL) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 10 mL) theo giọt tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (250 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,26-1,30 (6H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,90-2,92 (2H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 3,39-3,41 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 4,63-4,68 (1H, m), 4,74-4,79 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,10 (1H, brs). MS m/z 638,6 $[M+H]^+$.

L) metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu ngắn)



M) metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu dài)



Dung dịch của HATU (293 mg) trong DMF (15 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 2,6-diclo-4-[[3-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]benzoic (380 mg) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,5 ml) trong DMF (20 ml) tại 25°C bằng bơm ống tiêm trong 1 giờ và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS); hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (raxemat, 250 mg, thô) ở dạng chất rắn màu trắng.

Do đó sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng pha bình thường (phương pháp C) để thu được metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu ngắn) (55 mg) và metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu dài) (45 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu ngắn)

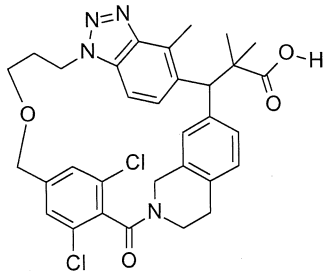
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,23-1,27 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 621,0 $[M+H]^+$.

metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu dài)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,17-1,30 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,90-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 621,0 $[M+H]^+$.

N) axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>



Dung dịch có khuấy của metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu ngắn) (100 mg) trong dung dịch của DMSO (2 ml) và MeOH (2 ml) được bổ sung KOH nước (8N, 1 ml) tại 25°C

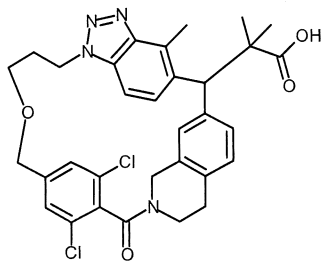
và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (32,65 mg) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15-1,30 (6H, m), 2,38-2,50 (5H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,29-3,42 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,99-4,07 (2H, m), 4,22-4,35 (2H, m), 4,71-4,82 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,30 (1H, brs). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài) >



Dung dịch có khuấy của metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat (thời gian lưu dài) (100 mg) trong hỗn

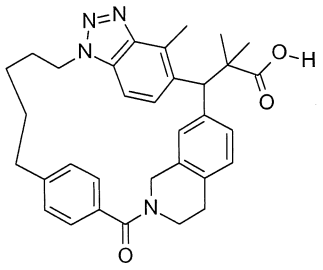
hợp của DMSO (2 ml) và MeOH (2 ml) được bổ sung KOH (8N, 1 ml) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được trung hòa bằng HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (22,16 mg) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,14-1,33 (6H, m), 2,32-2,42 (5H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,31-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,67-3,63 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,70-4,81 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,27 (1H, brs). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

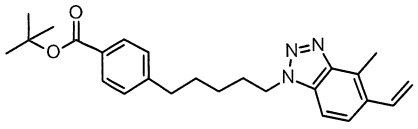
Ví dụ 62

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn) >

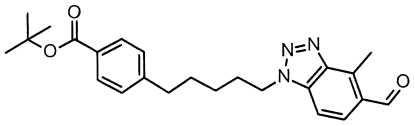


A) *tert*-butyl 4-[5-[4-metyl-5-vinyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl]pentyl]benzoat



Dung dịch của kali vinyltrifloborat (1,50 g,), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,28 g), *tert*-Butyl 4-[5-(5-bromo-4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)pentyl]benzoat (3,50 g) và K_2CO_3 (3,10 g) trong DMSO (35 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat, được lọc qua tấm celite. Chất lọc được rửa bằng nước sau đó nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4 khan. Na_2SO_4 được lọc ra và chất lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh, sử dụng ống Redisep silica gel 40 g, trên thiết bị sắc ký silica gel, được rửa giải bằng gradien 20-50% của etyl axetat trong các hexan, để thu được hợp chất tiêu đề (2,50 g) ở dạng dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,34-1,42 (2H, m), 1,58 (9H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82 (3H, s), 4,59 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,40 (1H, t, J = 11,2 Hz), 5,71 (1H, t, J = 17,6 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,66 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, t, J = 8,0 Hz). MS m/z 406,15 $[M+H]^+$.

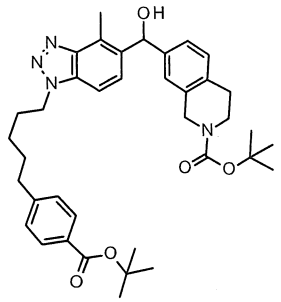
B) *tert*-butyl 4-[5-[5-formyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)pentyl)benzoat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-[5-[4-metyl-5-vinyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl]pentyl]benzoat (3,40 g) trong 1,4-dioxan (100 mL) được bổ sung 2,6-lutidin (1,50 g, 14,70 mmol) và OsO_4 (0,21 g, 0,84 mmol), và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp đó được bổ sung dung dịch của $NaIO_4$ (6,30 g, 29,40 mmol) trong nước (25 mL) và khuấy liên tục tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, và chất lọc được chiết bằng etyl

axetat. Chất chiết hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh, sử dụng ống Redisep silica gel 40 g, trên thiết bị sắc ký silica gel, được rửa giải bằng gradien 20-50% của etyl axetat trong các hexan, để thu được hợp chất tiêu đề (3,00 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,17-1,23 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,56-1,61 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06 (3H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,44 (1H, s). MS: độ tinh khiết m/z 408,24 $[M+H]^+$.

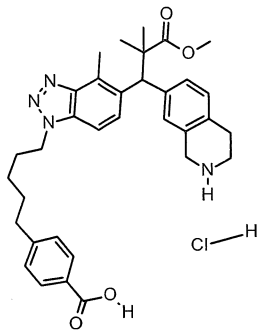
C) *tert*-butyl 7-[[1-[5-[4-[*tert*-butoxycarbonyl]phenyl]pentyl]-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl][hydroxy]metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat



Dung dịch của *tert*-butyl 4-[5-[5-formyl-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl]pentyl]benzoat (0,50 g) và trikali phosphat (0,78 g) trong CPME (30 mL) và nước (6 ml) được bổ sung 7-[4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,30 g) và clo[1,5-xyclooctadien]rodi(I) dime (0,21 g), dưới khí quyển argon và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng NH_4Cl nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và các dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh, sử dụng ống Redisep silica gel 12 g, trên thiết bị sắc ký silica gel, được rửa giải bằng gradien 20-70% của etyl axetat trong các hexan, để thu được hợp chất tiêu đề (0,25 g) ở dạng chất rắn

màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,04-1,13 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,74 (11H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,46-2,53 (2H, m), 2,80 (2H, brs), 3,62-3,66 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,59-4,61 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,04-7,12 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz). MS m/z 641,46 [M+H$^+$].

D) hydroclorua của axit 4-[5-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propyl]-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl]pentyl]benzoic

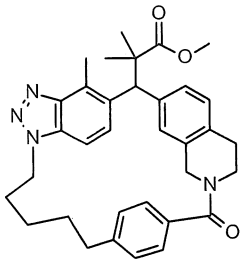


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[[1-[5-[4-[*tert*-butoxycarbonyl]phenyl]pentyl]-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl][hydroxy]metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,35 g) trong DCM (14 mL) được bổ sung [[1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl]oxy]trimetylsilan (0,57 g) và $TiCl_4$ (1M trong DCM, 0,54 mL) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LCMS và TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (pH ~ 8) và được lọc qua tấm celite. Sau khi lọc, lớp nước được chiết bằng metanol 10% trong diclometan. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc để thu được hỗn hợp (0,43 g) ở dạng chất rắn màu xám nhạt, mà được sử dụng như vậy cho bước tiếp theo.

Hỗn hợp trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (6 mL) theo giọt tại 25 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LCMS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (0,40 g, thô) ở dạng chất rắn màu xám, mà được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo.

MS m/z 569,43 [$M+H^+$].

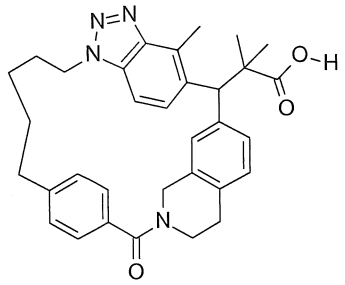
E) metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat



Dung dịch của HATU (0,66 g, 1,75 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 4-[5-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl]pentyl]benzoic (0,4 g, thô) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,3 g, 17,6 mmol) trong DMF (30 ml) bằng bơm ống tiêm trong 3 giờ tại 30°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LCMS); hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và các dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh, sử dụng ống Redisep silica gel 12 g, trên thiết bị sắc ký silica gel, được rửa giải bằng gradien 20-60% của etyl axetat trong hexan, để thu được hợp chất tiêu đề (0,048 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,03-1,06 (2H, m), 1,28-1,36 (5H, m), 1,45 (3H, s), 2,07 (2H, brs), 2,56-

2,59 (2H, m), 2,65 (3H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,90-,4,95 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,08-7,09 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 551,31 [$M+H^+$].

F) axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic <Tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl)propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn) >



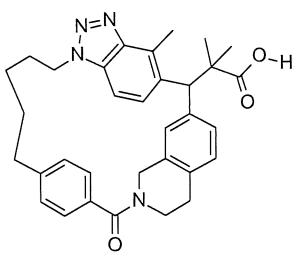
metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat (raxemat) được tiến hành tinh chế HPLC bất đối xứng (phương pháp D) để thu được metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn) và metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$,$1^{3,7}$,$0^{6,10}$,$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài), mà được lấy riêng rẽ sang bước tiếp theo.

Dung dịch của metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn, 0,080 g) trong THF (8 ml) được bổ sung TMSOK (0,37 g) tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy tại 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat, được trung hòa với HCl 1N, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng TLC điều chế để thu được hợp chất tiêu đề (0,028 g) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, brs), 2,07 (2H, brs), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,95 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,30 [M+H$^+$].

Ví dụ 63

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic

<Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>

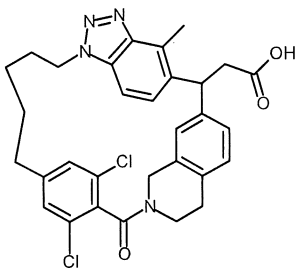


Dung dịch của metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài) (0,070 g) trong THF (8 ml) TMSOK (0,32 g, 2,50 mmol) được bổ sung tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy tại 60°C trong 16 phút. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat, được trung hòa bằng HCl 1N, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và dung môi được làm bay hơi khỏi chất lọc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng TLC điều chế để thu được hợp chất tiêu đề (0,020 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, brs), 2,07 (2H, brs), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,88-2,98 (2H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,94 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,37 [M+H^+].

Ví dụ 64

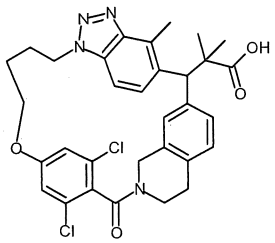
[2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]axetyl]oxynatri



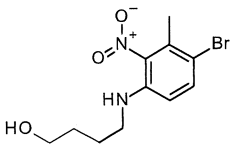
Các hợp chất của Ví dụ 64 có thể được điều chế theo phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện trong phần Ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với chúng.

Ví dụ 65

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)



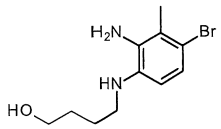
A) 4-[[4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl]amino]butan-1-ol



Dung dịch của 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitrobenzen (33 g) trong DMF (450 mL) được bổ sung K_2CO_3 (39,259 g) sau đó là 4-amino butanol (17,162 ml) tại 25°C và hỗn hợp này được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng đường dừng bằng nước lạnh đá. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng nước và cuối cùng được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất tiêu đề (40 g) ở dạng chất rắn màu cam, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,43-1,53 (4H, m), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,39 (2H, s), 4,40 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz).

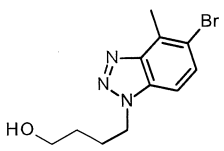
B) 4-[[2-amino-4-bromo-3-metylphenyl]amino]butan-1-ol



Dung dịch có khuấy của 4-[[4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl]amino]butan-1-ol (23 g) trong hỗn hợp của etanol (230 ml) và nước (115 m) được bổ sung bột sắt (21,197 g) sau đó là NH_4Cl (40,299 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), chất không tan được lọc qua tầng celite và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (50mlx3), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (11,8 g) ở dạng chất rắn màu nâu, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,48-1,63 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,40 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,59 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 275,1 $[M+H]^+$.

C) 4-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butan-1-ol

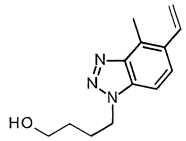


Dung dịch có khuấy của 4-[[2-amino-4-bromo-3-metylphenyl]amino]butan-1-ol (20 g) trong HCl 6N (265 mL) được bổ sung từ từ dung dịch của $NaNO_2$ (10,11 g) trong

nước (87 mL) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaOH 4N tại 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cột silica gel (SiO_2, 120g, 60% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (14 g) ở dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,69 (2H, t, J = 8,9 Hz). MS m/z 286,1 $[M+H]^+$.

D) 4-(5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)butan-1-ol

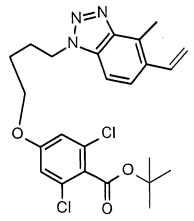


Dung dịch được khử khí của 4-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butan-1-ol (5 g) trong hỗn hợp của THF (50 ml) và n-propanol (100 ml) được bổ sung kali vinyltrifloborat (9 g) sau đó là TEA (10 ml, 70,423 mmol) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khử khí với argon trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung $PdCl_2$(dppf)-DCM (1,5 g) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan với nước, lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 60% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3 g) ở dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,33-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,36 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,43 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,68 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,38 (1H, d, J

= 11,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 17,4 Hz), 7,08 (1H, q, J = 11,1 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 232,0 $[M+H]^+$.

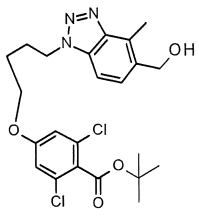
E) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-(5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)butoxy]benzoat



Dung dịch có khuấy của 4-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butan-1-ol (3 g) trong THF (40 ml) được bổ sung *tert*-butyl 2,6-diclo-4-hydroxybenzoat (3,4 g) và PPh_3 (8,5 g) tại 25°C. Dung dịch này được bổ sung DEAD (4 ml) trong THF (10 ml) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 40 g, 20% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (4,9 g) ở dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,65-1,70 (2H, m), 2,05-2,03 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,76-5,83 (2H, m), 7,06-7,08 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,4 Hz). MS m/z 276,0 $[M+H]^+$.

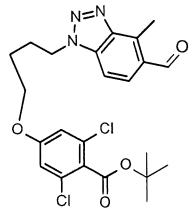
F) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butoxy]benzoat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-[5-ethenyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butoxy]benzoat (5 g) trong hỗn hợp của MeOH (50 ml) và DCM (50 ml) được bổ sung $NaHCO_3$ (1,1 g) tại 25°C. Dung dịch này được cho khí ozon đi qua tại -78°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung $NaBH_4$ (0,796 g) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá. Lớp nước được chiết bằng DCM, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cột silica gel (SiO_2, 12 g, 30% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3,5 g) ở dạng chất lỏng dính không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,66-1,69 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,64 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,06 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 480,1 $[M+H]^+$.

G) *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-(5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)butoxy]benzoat

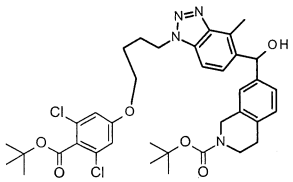


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-[5-(hydroxymetyl)-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butoxy]benzoat (3,3 g) trong DCM (50 ml) được bổ sung MnO_2 hoạt tính (10 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành việc bắt đầu (được đánh giá bằng TLC), chất không hòa tan được lọc qua tầng celite và cặn được hòa tan với DCM. Chất lọc được làm bay hơi dưới áp

suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (3 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,02 (2H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,45 (1H, s). MS m/z 478,4 $[M+H]^+$.

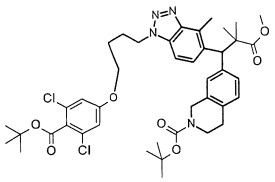
H) *tert*-butyl 7-[[1-[4-[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-diclophenoxy]butyl]-4-metyl-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-5-yl][hydroxy]metyl]-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 2,6-diclo-4-[4-(5-formyl-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)butoxy]benzoat (360 mg) trong hỗn hợp của CPME (10 ml) và nước (5 ml) được bổ sung axit [2-[[*tert*-butoxy)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]boronic (627 mg) sau đó là K_3PO_4 (480 mg) tại 25°C. Dung dịch này được bổ sung $[RhCl(COD)]_2$ (74 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 4 giờ dưới ánh sáng LED màu xanh lam. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 12g, 25% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (300 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,01 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,65-2,71 (5H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,06-7,13 (5H, m), 7,59 (2H, q, J = 8,6 Hz). MS m/z 711,6 $[M+H]^+$.

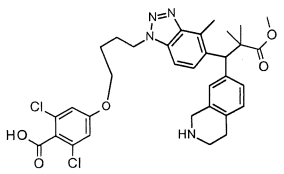
I) *tert*-butyl 7-[1-[1-[4-[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-diclophenoxy]butyl]-4-metyl-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-5-yl]-3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl]-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[[1-[4-[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-diclophenoxy]butyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl][hydroxy] metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (1,2 g) trong DCM (100 ml) được bổ sung [[1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl]oxy]trimetylsilan (1,8 ml) sau đó là $TiCl_4$ (1M trong DCM, 3,7 ml) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 5 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LCMS và TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (pH ~ 8) và được lọc qua tầng celite. Lớp nước được chiết bằng 10% MeOH/DCM (3x 50mL), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (1g, thô) ở dạng chất rắn màu xám nhạt, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS m/z 795,8 $[M+H]^+$.

J) axit 2,6-diclo-4-(4-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butoxy)benzoic

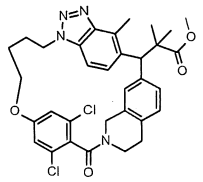


Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-[1-[1-[4-[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-diclophenoxy]butyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl]-3-metoxy-2,2-dimetyl-3-

oxopropyl]-1, 2, 3, 4-tetrahydro isoquinolin-2-carboxylat (1,3 g, thô) trong dioxan (13 ml) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 13 ml) theo giọt tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (320 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,27 (6H, d, J = 21,0 Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,73 (3H, s), 3,22-3,25 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,83-3,93 (3H, m), 4,70-4,75 (3H, m), 6,62 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,70-9,80 (1H, m). MS m/z 639,4 $[M+H]^+$.

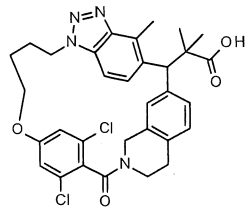
K) metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaxyclo [19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta1(27), (32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2- metyl propanoat



Dung dịch của HATU (301 mg) trong DMF (10 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 2,6-diclo-4-[4-[5-[3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]butoxy]benzoic (390 mg) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,5 ml) trong DMF (30 ml) bằng bơm ống tiêm trong vòng 1 giờ tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ đó trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS); hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách tán nhỏ để thu được

hợp chất tiêu đề (180 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS m/z 621,1 $[M+H]^+$.

L) axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)



Dung dịch có khuấy của metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo [19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta1(27), (32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2- metyl propanoat (180 mg) trong hỗn hợp của DMSO (4 ml) và MeOH (4 ml) được bổ sung KOH (8N, 2ml) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), khối lượng phản ứng được làm mát đến 25°C và hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa với HCl 1N (pH ~ 4-5). Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Do đó, sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế bất đối xứng pha đảo (phương pháp B) để thu được axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta-1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2- metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn, 27,06 mg) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhờ và axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21- tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta-1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2- metylpropanoic (bất đối xứng thời gian lưu dài, 57,59 mg) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhờ.

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta- 1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2- metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,07 (2H, q, J = 6,2 Hz), 2,56 (3H, s), 2,88-2,90 (2H, m), 3,57-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,84-5,10 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,50-11,60 (1H, m). MS m/z 607,5 $[M+H]^+$.

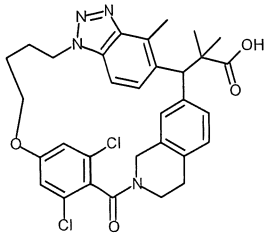
axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta- 1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2- metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu dài)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,09 (2H, q, J = 5,0 Hz), 2,56 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,55-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,79-4,83 (2H, m), 6,15-6,20 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,58 (2H, m). MS m/z 605,3 $[M-H]^+$.

Ví dụ 66

axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic

(bất đối xứng, thời gian lưu dài)

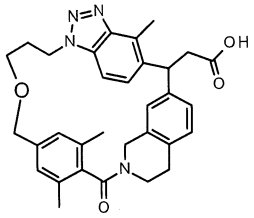


Các hợp chất của Ví dụ 66 có thể được điều chế theo phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện trong phần Ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với chúng.

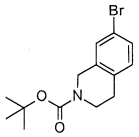
Ví dụ 67

axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic

(bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)



A) *tert*-butyl 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat

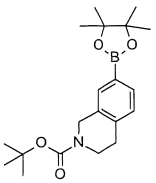


Dung dịch có khuấy của muối 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (25 g) trong THF (400 ml) và H_2O (150ml) được bổ sung Na_2CO_3 (24 g) và Boc_2O (39 ml) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ này trong thêm 16 giờ nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO2, 5% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (30 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (9H, s), 2,72 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,49 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, s).

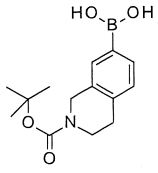
B) *tert*-butyl 7-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (20 g) trong DME (90 ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (19 g) và kali axetat (19 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khử khí với argon trong 15 phút. Dung dịch này được bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM (2,6 g) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc, và chất lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 10 - 20% EtOAc trong Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (16 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,53 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,50 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45 (2H, m).

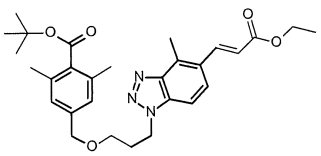
C) axit {2-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}boronic



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl 7-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (2,00 g) trong axeton (40 mL) được bổ sung $NaIO_4$ (3,57 g) sau đó là amoni axetat (1,0 M trong nước, 27,8 mL) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), dung môi được làm bay hơi. Cặn được pha loãng bằng nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 12 g, 50% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (760 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (9H, s), 2,75-2,78 (2H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,54-7,67 (2H, m), 7,94 (2H, s).

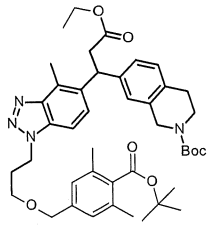
D) *tert*-butyl-4-[[3-[5-[(1*E*)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-yl] propoxy] metyl]-2, 6-dimetylbenzoat



Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl 4-[3-[5-bromo-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat (3,7 g) trong DMF (25 ml) được bổ sung etyl acrylat (8,0 ml; 75,82 mmol) sau đó là DIPEA (7 ml, 37,9 mmol) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung tri-*o*-tolylphosphin (700 mg) và $Pd(OAc)_2$ (255 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 120°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC và LC/MS), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C và được dừng bằng nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối; được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2; 40 g; 30% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (3 g) ở dạng chất lỏng dính màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 2,78 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,89 (2H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 12,0 Hz). MS m/z 508,2 $[M+H]^+$.

E) *tert*-butyl-7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat

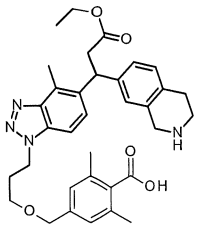


Dung dịch được khử khí của *tert*-butyl-4-[(3-[5-[(1*E*)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoat (500 mg) trong hỗn hợp của dioxan (12 ml) và nước (1,2 ml) được bổ sung axit [2-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]boronic (821,5 mg) sau đó là K_3PO_4 (626,45 mg) tại 25°C. Dung dịch này được bổ sung $[RhCl(COD)]_2$ (48,56 mg) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 4 giờ dưới ánh sáng LED màu xanh lam. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (SiO_2, 12g, 40% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất tiêu đề (450 mg) ở dạng chất rắn dính màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,99 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,40 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,20 (6H, s), 2,65-2,70 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,12-3,14 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,45-3,49 (2H, m), 3,89 (2H, q, J = 6,5 Hz), 4,33 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,70 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, s), 7,03 (1H, d,

J = 7,5 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 741,0 $[M+H]^+$.

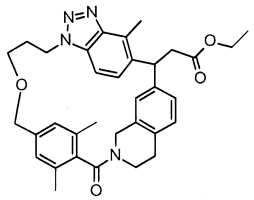
F) axit 4-[[3-[5-[3-etoxy-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy]metyl]-2,6-dimetylbenzoic



Dung dịch có khuấy của *tert*-butyl-7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxy]carbonyl]-3,5-dimetylphenyl]metoxy]propyl]-4-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl]-3-etoxy-3-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (1,2 g) trong DCM (40ml) được bổ sung TFA (1,2 ml) tại 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp A) để thu được hợp chất tiêu đề (320 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

MS m/z 585,4 $[M+H]^+$.

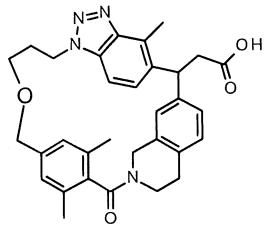
G) etyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra azahexaxyclo [19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$] dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl] axetat



Dung dịch của TBTU (100,069 mg) trong DMF (10 ml) được bổ sung hỗn hợp của axit 4-[[[3-[5-[3-etoxy-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl]propyl]-4-

metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propoxy] metyl]-2, 6-dimetylbenzoic (140 mg) trong DMF (10 ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,215 ml) bằng bơm ống tiêm qua 1 giờ tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng LC/MS), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ nước bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (120 mg, thô) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS m/z 567,4 $[M+H]^+$.

H) axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu ngắn) và axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu dài)



Dung dịch có khuấy của etyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo [19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetat (150 mg) trong hỗn hợp của THF (3 ml) và MeOH (1,5 ml) được bổ sung NaOH 1N (1,2 ml) tại 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được phán đoán bằng TLC và LC/MS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được hòa tan trong H_2O và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N. Chất rắn tạo thành được lọc và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế bất đối xứng pha đảo (phương pháp B) để thu được axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-

1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu ngắn, 30 mg) ở dạng chất rắn dính màu xám và axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu dài, 30 mg) ở dạng chất rắn dính màu xám

axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu ngắn)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,54 (brs, 1H). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

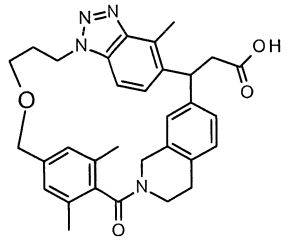
axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (thời gian lưu dài)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,49 (bs, 1H). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68

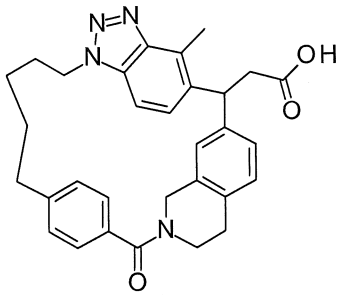
axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic

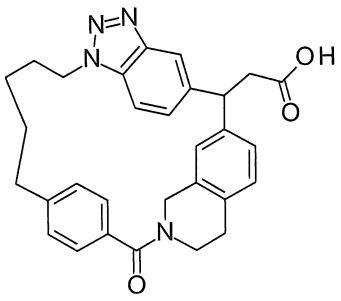
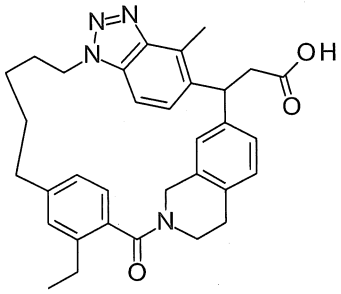
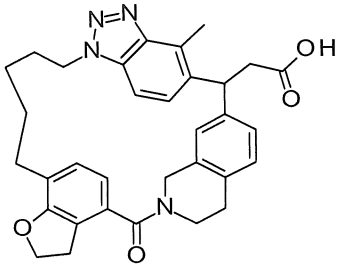
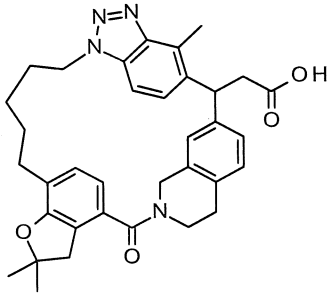
(bất đối xứng, thời gian lưu dài)

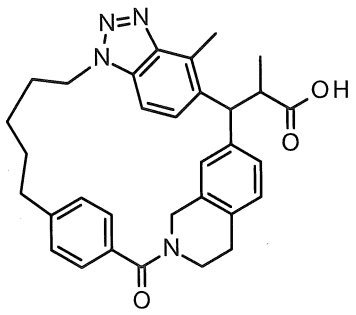
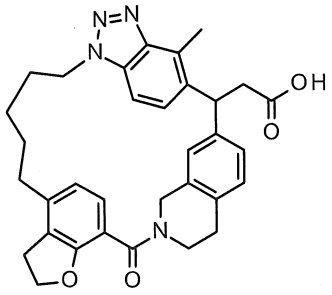
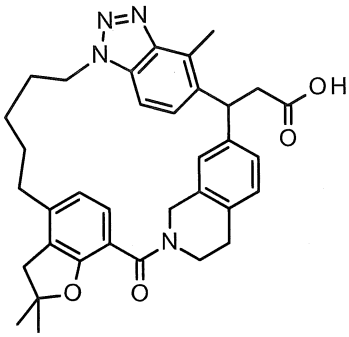
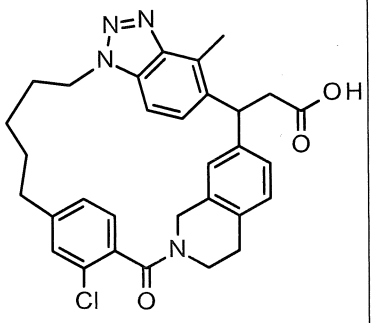


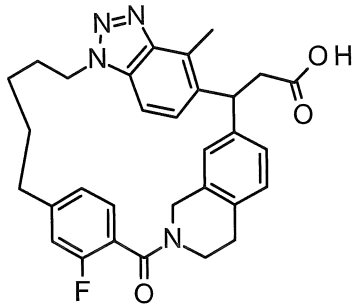
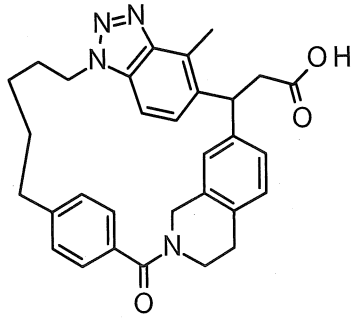
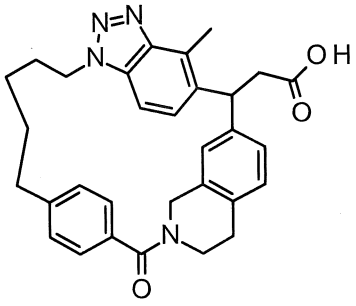
Các hợp chất của Ví dụ 68 có thể được điều chế theo phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện trong phần Ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với chúng.

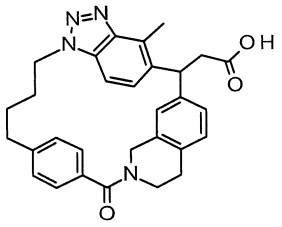
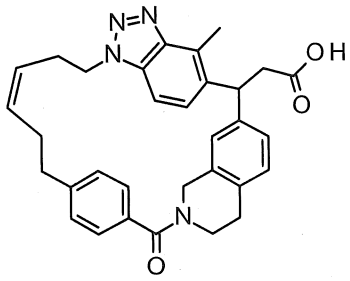
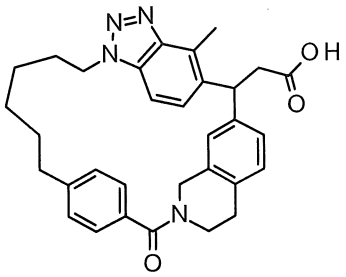
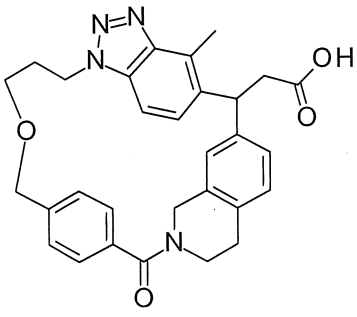
Các cấu tạo của các hợp chất của Ví dụ 1 đến 68 được trình bày trong Bảng 2.

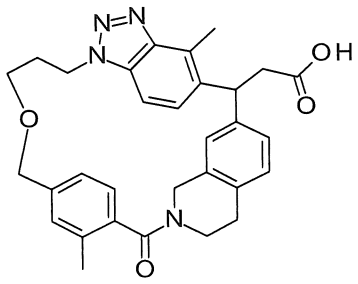
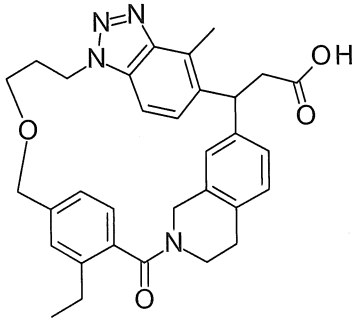
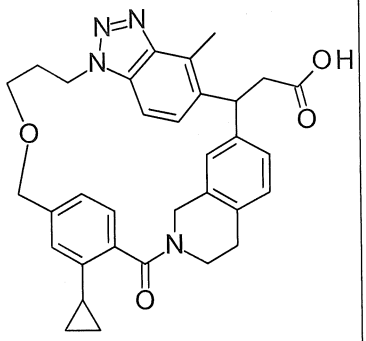
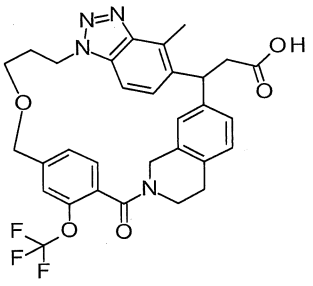
Tên Ví dụ		Cấu trúc hóa học	Hóa học lập thể	MS
1	axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	509,3

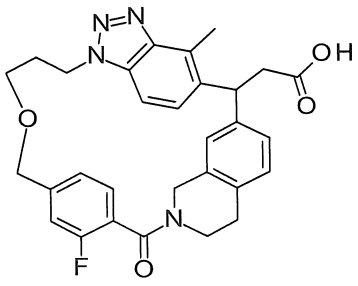
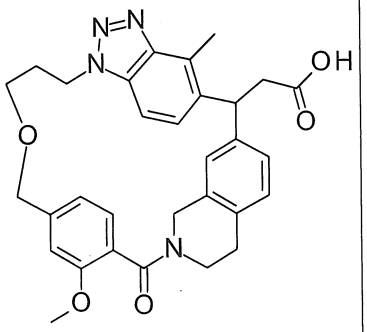
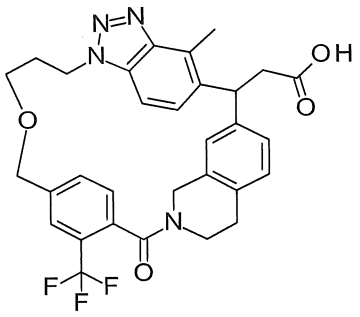
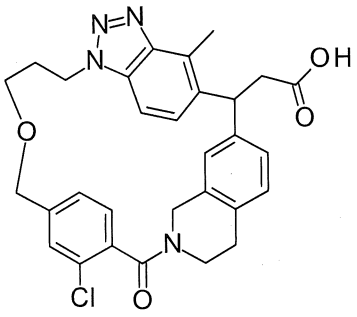
2	axit [20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	495,4
3	axit 2-(18-etyl-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.216,19.13,7.06,10.024,28]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl)axetic		Raxemat	537,4
4	axit [33-metyl-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetrazaheptaxyclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic		Raxemat	551,4
5	axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic		Raxemat	579,4

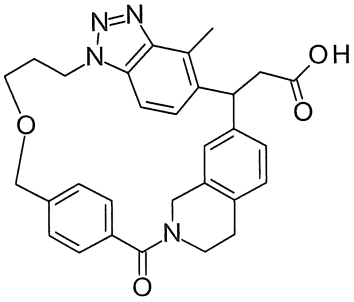
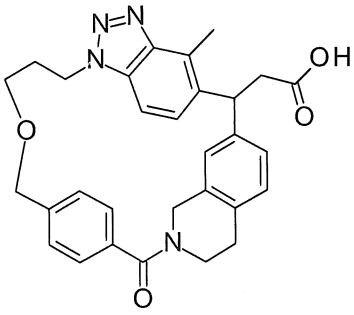
6	axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Hỗn hợp đồng phân không đối quang	523,3
7	axit [33-metyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetrazaheptaxyclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic		Raxemat	551,4
8	axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetrazaheptaxyclo[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic		Raxemat	579,4
9	axit [18-clo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	543,3

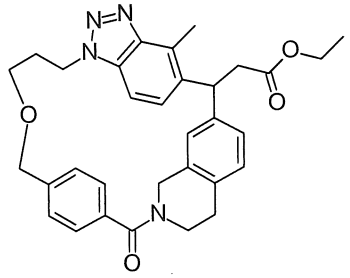
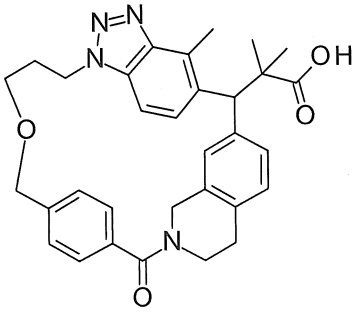
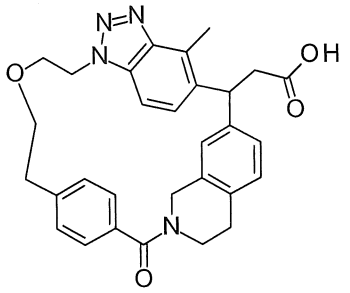
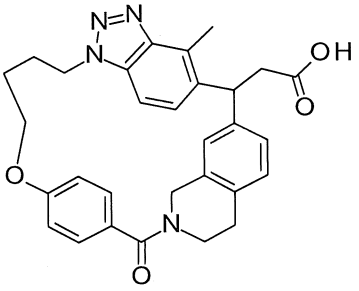
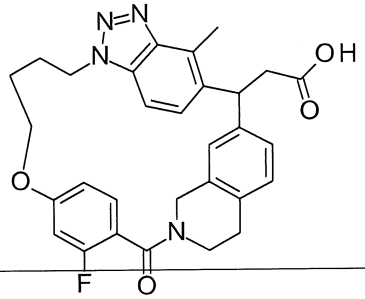
10	axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30,25-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	527,3
11	axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	509,4
12	axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối		Bất đối xứng	509,3

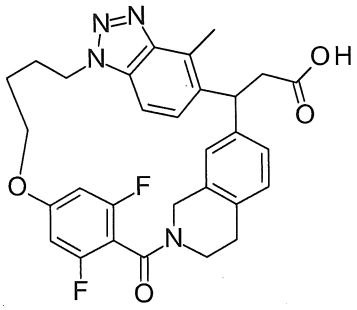
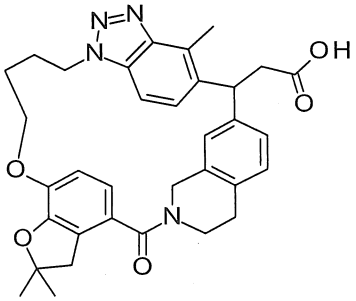
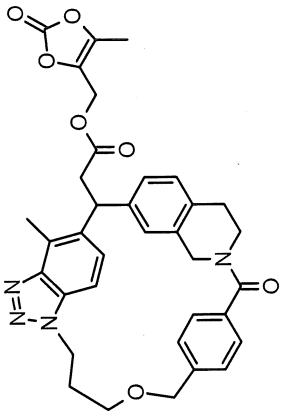
	xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu dài)>			
13	axit [31-metyl-19-oxo-8,9,10,20-tetrazahexaxyclo[18.5.3.2^{15,18}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{23,27}]hentriaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-yl)axetic		Raxemat	495,3
14	axit [(13Z)-33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetrazahexaxyclo[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-yl]axetic		Raxemat	521,3
15	axit [33-metyl-21-oxo-8,9,10,22-tetrazahexaxyclo[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-yl)axetic		Raxemat	523,3
16	axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	511,4

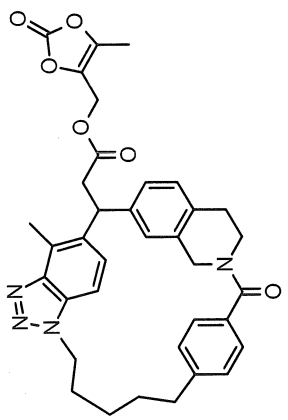
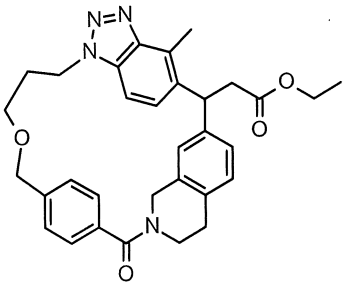
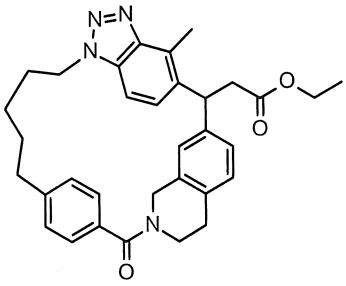
17	axit [18,32-dimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	525,3
18	axit [18-etyl-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	539,3
19	axit [18-xyclopropyl-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl)axetic		Raxemat	551,3
20	axit [32-metyl-20-oxo-18-(triflometoxy)-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	595,3

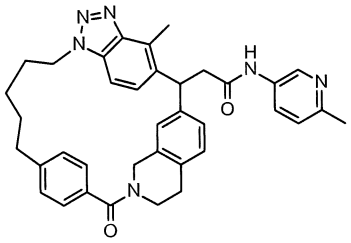
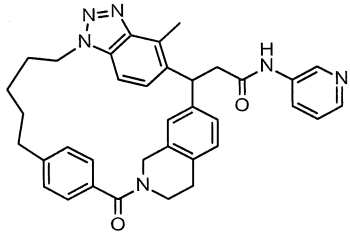
21	axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	529,3
22	axit [18-metoxy-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	541,3
23	axit [32-metyl-20-oxo-18-(triflometyl)-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	579,3
24	axit [18-clo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl)axetic		Raxemat	545,3

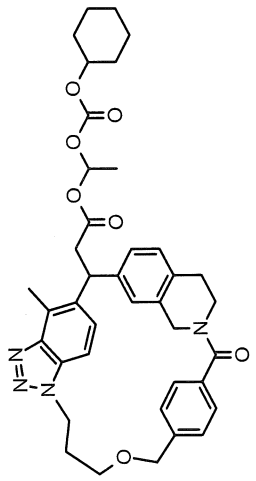
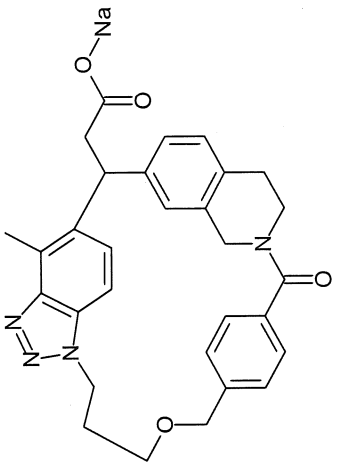
25	axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	511,3
26	axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic <Tổng hợp từ etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu dài)>		Bất đối xứng	511,3

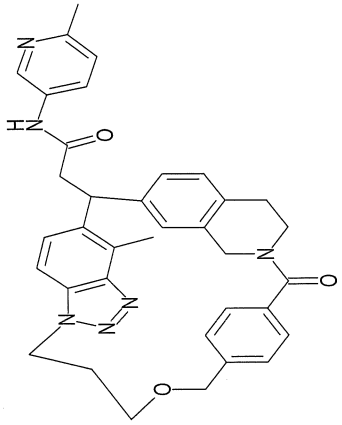
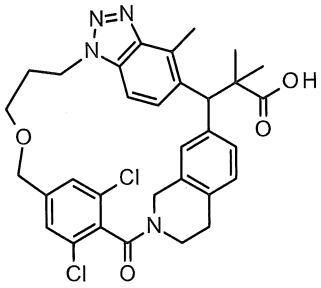
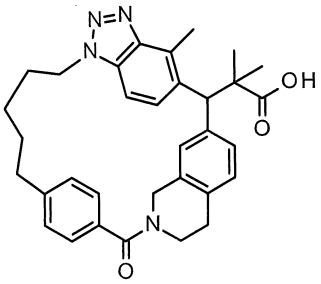
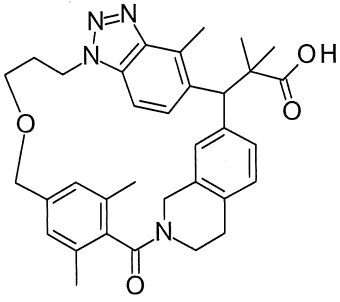
27	etyl 2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat		Raxemat	539,3
28	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Raxemat	539,3
29	axit [32-metyl-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	511,3
30	axit [32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	511,3
31	axit [18-flo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,		Raxemat	529,4

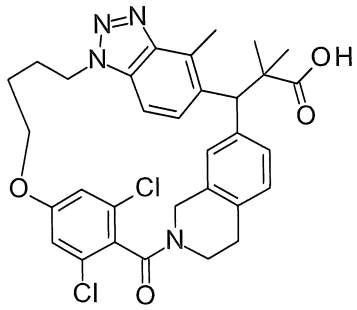
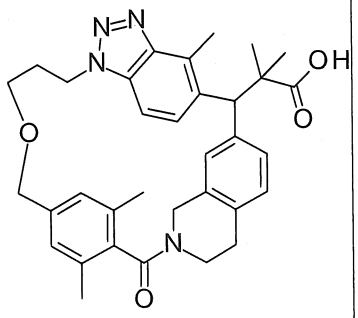
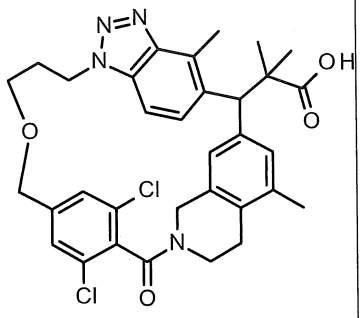
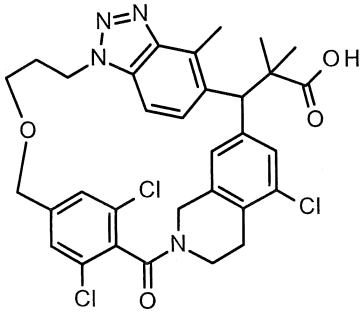
	18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic			
32	axit [18,30-diflo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic		Raxemat	547,4
33	axit [6,6,33-trimetyl-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetrazaheptaxyclo[22.5.3.$2^{3,9}$.$1^{18,22}$.$0^{4,8}$.$0^{15,19}$.$0^{27,31}$]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-yl]axetic		Raxemat	581,4
34	[5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl]metyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	623,3

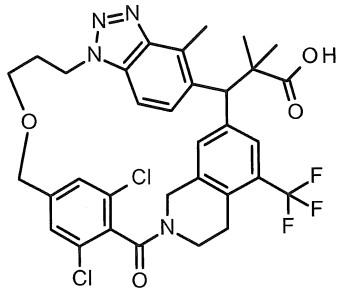
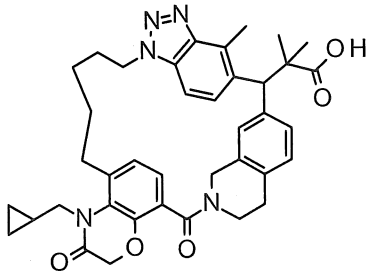
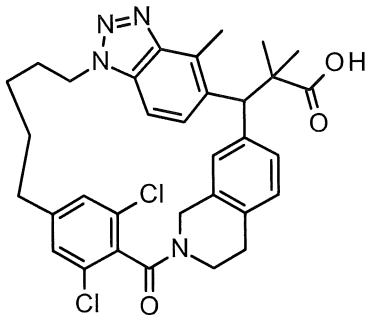
35	[5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl]metyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu dài)>		Bất đối xứng	621,4
36	etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)		Bất đối xứng	539,3
37	etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)		Bất đối xứng	537,4

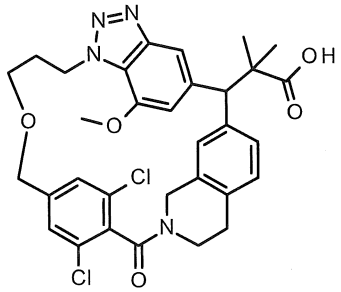
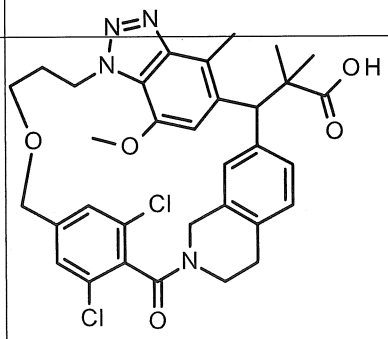
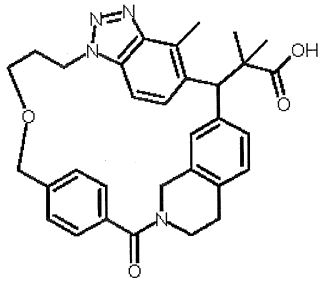
38	2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-N-[6-metylpyridin-3-yl]axetamit <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	599,4
39	2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-N-[pyridin-3-yl]acetamit <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	585,4

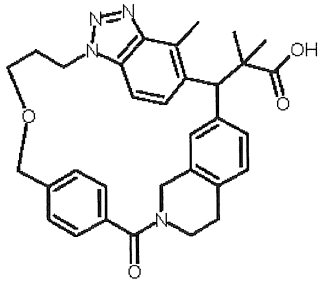
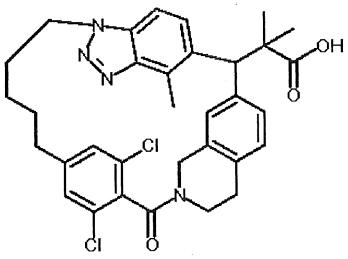
40	1-[[[xyclohexyloxy]carbonyl]oxy]etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	681,4
41	natri [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat <Tổng hợp từ Etyl [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetat bất đối xứng (Bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	511,3

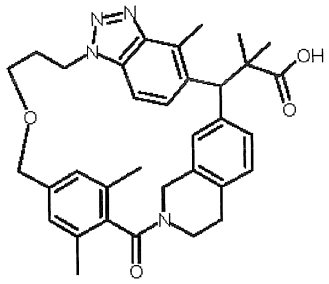
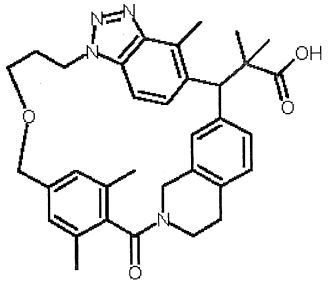
42	2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-N-[6-metylpyridin-3-yl]axetamit		Bất đối xứng	601,4
43	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	
44	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Raxemat	
45	axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Raxemat	

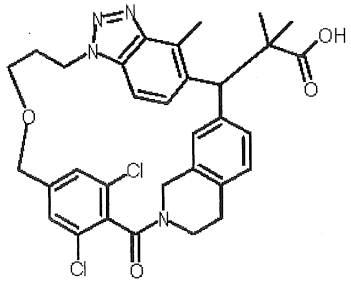
46	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	
47	axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Raxemat	
48	axit 2-[18,30-diclo-25,32-dimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	
49	axit 2-metyl-2-[18,25,30-triclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]propanoic		Raxemat	

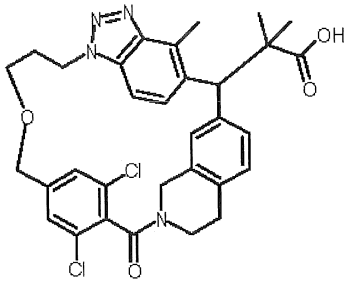
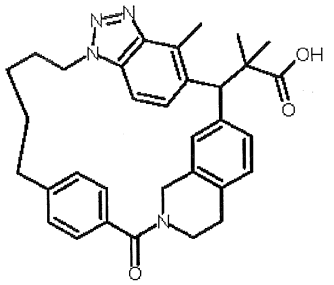
50	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-25-[triflometyl]-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metyl propanoic		Raxemat	
51	axit 2-[8-[xyclopropylmetyl]-34-metyl-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-pentazaheptaxyclo[23.5.3.2^{3,10}.1^{19,23}.0^{4,9}.0^{16,20}.0^{28,32}]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-yl]- 2-metylpropanoic		Raxemat	
52	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	

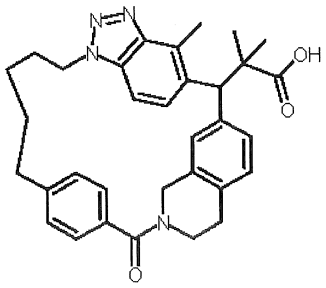
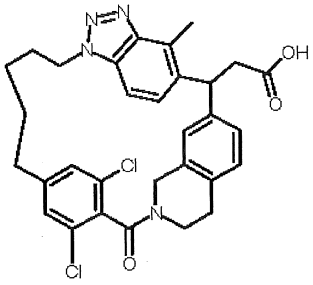
53	axit 2-[18,30-diclo-5-metoxy-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	
54	axit 2-[18,30-diclo-5-metoxy-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	
55	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24 (28),25,30-decaen-2-yl] propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat bất đối		Bất đối xứng	539,4

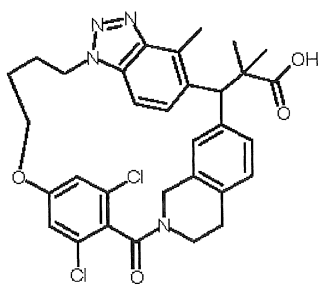
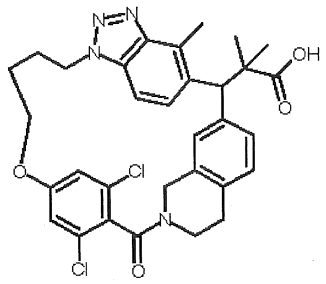
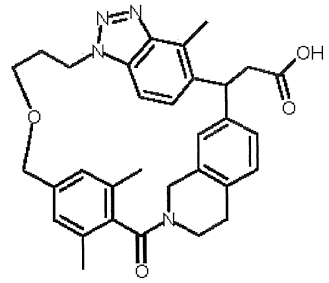
	xứng (thời gian lưu ngắn)>			
56	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>		Bất đối xứng	539,4
57	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic		Raxemat	605,4

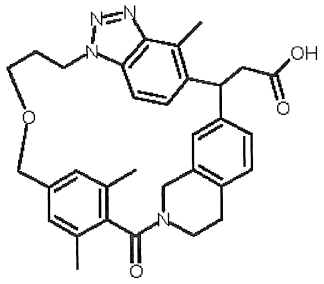
58	axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	567,5
59	axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6,		Bất đối xứng	567,5

	8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài)>			
60	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat bất đối xứng (thời gian lưu ngắn)>		Bất đối xứng	607,5

61	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-yl]-2-metylpropanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài) >		Bất đối xứng	607,5
62	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối		Bất đối xứng	537,3

	xứng (thời gian lưu ngắn) >			
63	axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic <Bất đối xứng, tổng hợp từ metyl 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoat bất đối xứng (thời gian lưu dài) >		Bất đối xứng	537,4
64	[2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]axetyl]oxynatri		Raxemat	577,4

65	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)		Bất đối xứng	607,5
66	axit 2-[18,30-diclo-32-metyl-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]-2-metylpropanoic (bất đối xứng, thời gian lưu dài)		Bất đối xứng	605,3
67	axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (bất đối xứng, thời gian lưu ngắn)		Bất đối xứng	539,4

68	axit [18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]axetic (bất đối xứng, thời gian lưu dài)		Bất đối xứng	539,4

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế liên kết NRF2

Hoạt tính ức chế của các hợp chất thử nghiệm chống lại liên kết giữa NRF2 và KEAP1 được đo bằng phương pháp chuyển năng lượng cộng hưởng phát huỳnh quang được phân giải theo thời gian (Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer - TR-FRET). Đĩa 384 giếng được bổ sung 2 µL hợp chất, 2 µL dung dịch 2 nM của protein KEAP1 người được biotinyl hóa (miền Kelch), 2 µL dung dịch 14 nM của peptit NRF2 được đánh dấu bằng TAMRA (TAMRA-Abu(4)-VWYTDIRMRDWM-OH), và 2 µL dung dịch 2 nM của streptavidin được đánh dấu bằng Tb, tất cả các dung dịch được pha loãng với đệm thử nghiệm (25 mM HEPES, pH7,5, 150 mM NaCl, 0,01% Tween-20). Đối với một số giếng, protein KEAP1 không được bổ sung để xác định các giếng đối chứng. Đĩa này được ủ tại nhiệt độ phòng trong 60 phút, và sự phát huỳnh quang được phân giải theo thời gian được đo với máy đọc đĩa Envision (được sản xuất bởi PerkinElmer). Hoạt tính ức chế đối với mỗi hợp chất ở nồng độ hợp chất là 100 nM được tính toán là hoạt tính tương đối bằng cách đặt cường độ phát huỳnh quang của các giếng đối chứng mà protein KEAP1 không được bổ sung vào đó là sự ức chế 100%, và cường độ phát huỳnh quang của các giếng mà không có hợp chất được bổ sung vào đó là 0%.

Các kết quả phép đo theo phương pháp được mô tả trên đây (tỉ lệ ức chế các giá trị tín hiệu so với đối chứng tại 100 nM của hợp chất thử nghiệm) được trình bày trong Bảng 3.

[Bảng 3]

Ví dụ	Hoạt tính ức chế liên kết NRF2 (tại 100 nM)
1	100%
2	100%
3	100%
4	100%
5	100%
6	100%
7	100%
8	100%
9	100%
10	100%
11	100%
12	100%
13	99%
14	79%
15	100%
16	100%
17	100%
18	100%
19	100%
20	100%
21	100%
22	100%

23	100%
24	100%
25	100%
26	99%
27	6%
28	100%
29	100%
30	100%
31	100%
32	100%
33	100%
34	99%
35	99%
36	15%
37	29%
38	79%
39	97%
40	82%
41	100%
42	60%
55	100%
56	99%
57	100%
58	100%
59	100%
60	100%

61	99%
62	100%
63	46%
64	100%
65	100%
66	94%
67	99%
68	93%

Ví dụ thử nghiệm 2: Hoạt tính của Hợp chất đối với sự biểu hiện của gen NRF2- xuôi dòng ở thận và gan chuột nhắt

Đối với gen NRF2- xuôi dòng, Nqo1 mARN được kiểm tra đối với mức độ biểu hiện ở thận. Các hợp chất được điều chế vào trong các huyền phù metylxenluloza 0,5% (MC, METOLOSE, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), và được sử dụng qua đường uống cho chuột cống đực SD (CLEA Japan, Inc.) ở liều là 5 mL/kg. Khoảng 17 giờ sau khi sử dụng, chuột cống được cho chết êm ái bằng thuốc mê, và thận và gan của chúng được thu thập. Bằng cách sử dụng kit tách chiết, kit QIAsymphony RNA (QIAGEN, số lô 931636) hoặc kit RNeasy 96 (QIAGEN, số lô 74182), ARN tổng số được tách chiết. Từ ARN tổng số thu được, cADN được tạo ra bằng cách sử dụng kit tổng hợp cADN, hỗn hợp chính SuperScript IV VILO Master Mix (Thermo Fisher Scientific, số lô 11754-250). Bằng cách sử dụng cADN thu được với hỗn hợp chính Taqman Fast Advanced Master Mix (Thermo Fisher Scientific, số lô 4444557) hoặc Siêu hỗn hợp PCR định lượng Bạch kim (PlatinumQuantitative PCR SuperMix) (Thermo Fisher Scientific, số lô 11743-500), và các mồi và mẫu dò, các trình tự của các loại được trình bày trong Bảng 4, PCR định lượng thời gian thực được thực hiện với các hệ thống PCR thời gian thực nhanh 7900HT hoặc các hệ thống PCR thời gian thực nhanh ViiA7 (Applied Biosystems). Mức độ biểu hiện của Nqo1 mARN ở mỗi cơ quan của chuột cống mà tá

dược, dung dịch MC 0,5% MC, được sử dụng được xác định là 1, và sự biến thiên được trình bày trong Bảng 5.

[Bảng 4]

Bảng 4. Các trình tự mẫu dò và mồi đối với Nqo1 chuột cống

Mẫu dò	TCTGCGCTTCTGTGGCTTCCAGGTCT
Mồi F _	GGGGACATGAACGTCATTCTCTG
Mồi R _	GCCAATGCTGTACACCAGTTG

[Bảng 5]

Ví dụ	liều (mg/kg)	mô	sự biểu hiện Nqo1 mARN (sự thay đổi số lần so với tá dược lỏng)
3	3	Thận	4,7
4	3	Thận	6,8
5	3	Thận	3,3
7	3	Thận	4,3
9	3	Thận	5,5
10	3	Thận	5,9
11	3	Thận	8
21	3	Thận	5
25	3	Thận	6,5
		Gan	22,2
29	3	Thận	5,9
55	3	Thận	6,3
58	3	Thận	4,8
60	3	Thận	2,9
62	3	Thận	6,9

65	3	Thận	3,6

Ví dụ bào chế

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính có thể được sản xuất theo, ví dụ, dạng bào chế sau đây.

1. Viên nang

(1) Hợp chất thu được ở Ví dụ 1	10 mg
(2) Lactoza	90 mg
(3) Xenluloza vi tinh thể	70 mg
(4) Magie stearat	10 mg
1 viên nang	180 mg

Toàn bộ lượng của (1), (2) và (3), và 5 mg của (4) được trộn và sau đó được tạo hạt. Hạt này được bổ sung 5 mg còn lại của (4), và toàn bộ lượng này được bao nang trong viên nang gelatin.

2. Viên nén

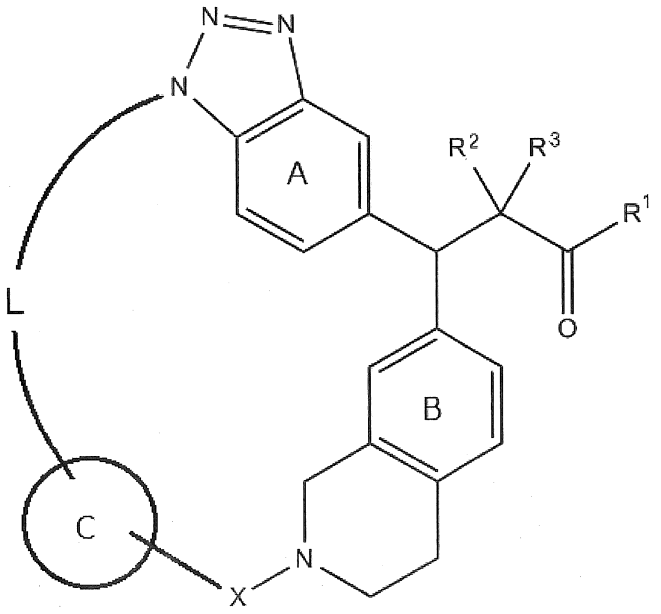
(1) Hợp chất thu được ở Ví dụ 1	10 mg
(2) Lactoza	35 mg
(3) Tinh bột ngô	150 mg
(4) Xenluloza vi tinh thể	30 mg
(5) Magie stearat	5 mg
1 viên nén	230 mg

Toàn bộ lượng của (1), (2) và (3), và 20 mg của (4) và 2,5 mg của (5) được trộn và sau đó được tạo hạt. Hạt này được bổ sung 10 mg còn lại của (4) và 2,5 mg còn lại của (5), và hạt này được đúc khuôn áp suất thành viên nén.

Sáng chế có thể cung cấp hợp chất mà có hoạt tính hoạt hóa NRF2 vượt trội, và được kỳ vọng là hữu dụng làm chất ngăn ngừa hoặc trị liệu cho các bệnh liên quan đến ứng suất oxy hóa, cụ thể là, bệnh gan (ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH)), bệnh ống mật (ví dụ, chứng xơ gan ứ mật nguyên phát (PSC)), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh suy tim hoặc bệnh cao huyết áp động mạch phổi), bệnh phổi (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)), bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mạn tính (CKD) hoặc tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ), bệnh ti thể (ví dụ, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, bệnh lý cơ ti thể), bệnh viêm (ví dụ, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh viêm ruột (IBD)), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ung thư, hoặc loại tương tự.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) sau đây:



(I)

trong đó

R^1 là OH, ORy hoặc NHRy;

Ry là nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm vòng được thế tùy ý;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, hoặc R^2 và R^3 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

X là C(=O), SO_2 hoặc $CR^{x1}R^{x2}$;

R^{x1} và R^{x2}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung;

vòng C là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý mà có thể chứa (các) nguyên tử khác loại; và

L là C_{4-8} alkylen mạch thẳng no hoặc chưa no, được thế tùy ý được chèn tùy ý bởi nguyên tử khác loại,

hoặc muối của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

L là $-(CR^4R^5)n-Y^1-(CR^6R^7)m-Y^2-*$

trong đó * là điểm gắn vào vòng C;

n là số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

m là số nguyên từ 1 hoặc lớn hơn và 4 hoặc nhỏ hơn;

R^4 và R^5 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^4 và R^5 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và nhiều R^4 hoặc nhiều R^5 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^4 hoặc R^5 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

R^6 và R^7 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, OH, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, hoặc R^6 và R^7 được nối cùng nhau tạo thành nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, và khi m bằng 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^6 hoặc nhiều R^7 có thể là giống hoặc khác nhau, và R^6 hoặc R^7 liền kề có thể được nối cùng nhau để tạo thành liên kết đôi;

Y^1 và Y^2, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là liên kết, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, SO, SO_2 hoặc NR^8, miễn là khi Y^1 là liên kết, thì m bằng 1 hoặc 4; và

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, miễn là khi nhiều R^8 có mặt, thì nhiều R^8 có thể là giống hoặc khác nhau.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

L được chọn từ nhóm bao gồm các công thức sau đây:

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*;

-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*; và

-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH hoặc ORy;

Ry là nhóm C_{1-6} alkyl;

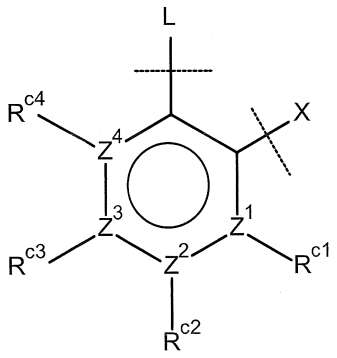
R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

X là C(=O);

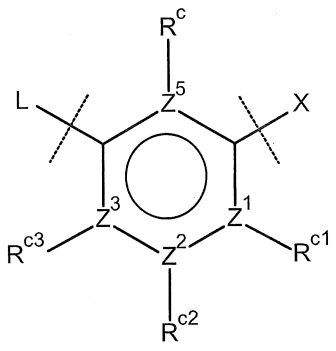
vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy);

vòng B là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-3} alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy), hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế (được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-3} alkoxy); và

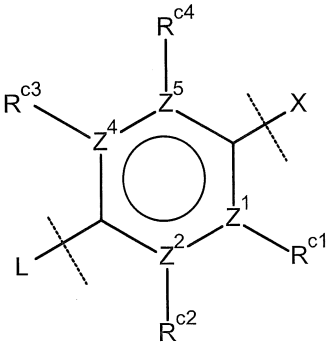
vòng C là nhóm có công thức sau đây:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 và Z^5, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

R^c là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; và

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, hoặc nhóm C_{3-10} xycloalkyl; hoặc hai nhóm liền kề trong số R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} và R^{c4} có thể được nối cùng nhau tạo thành vòng được thế tùy ý, miễn là khi Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 hoặc Z^5 là nguyên tử nitơ, thì R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} hoặc R^{c4} không có mặt.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH;

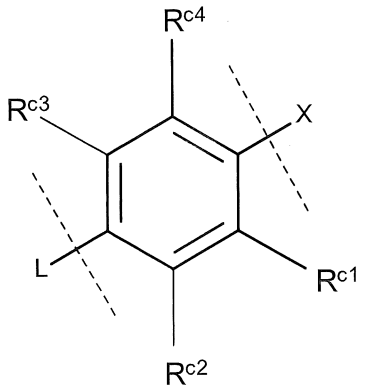
R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

X là C(=O);

vòng A là vòng benzen mà có thể có (các) nhóm thế bổ sung là nhóm C_{1-3} alkyl;

vòng B là vòng benzen mà không có (các) nhóm thế bổ sung; và

vòng C là nhóm có công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử flo, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro; và

L là $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$, hoặc

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

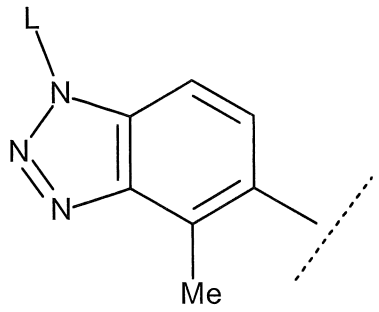
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là OH;

R^2 và R^3, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

X là C(=O);

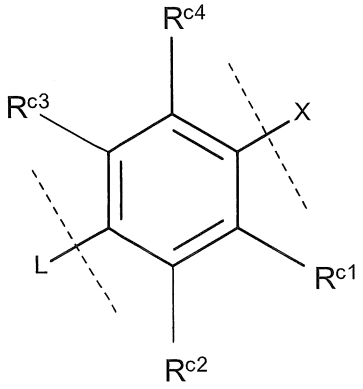
vòng A là cấu trúc con có công thức sau đây:



;

vòng B: vòng benzen mà không có nhóm thế bổ sung;

vòng C: nhóm được biểu diễn bằng công thức sau đây:



trong đó

R^{c1} và R^{c4}, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử clo, hoặc nhóm metyl, và mỗi R^{c2} và R^{c3} là nguyên tử hydro; và

L là $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$,

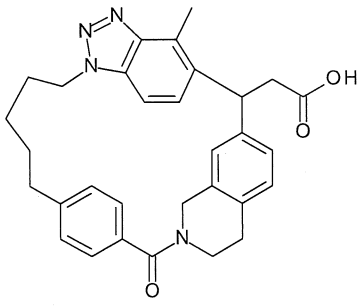
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-*$, hoặc

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-*$.

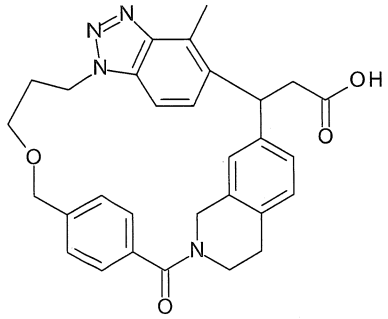
7. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau đây:

axit [32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



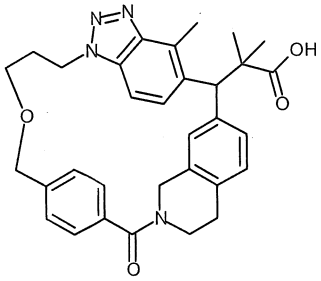
;

axit [32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.$2^{16,19}$.$1^{3,7}$.$0^{6,10}$.$0^{24,28}$]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-yl]axetic:



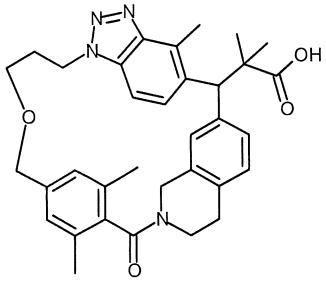
;

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-yl]propionic:



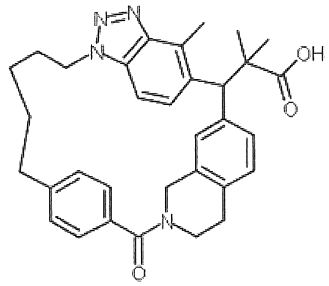
;

axit 2-metyl-2-[18,30,32-trimetyl-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propionic:



;

axit 2-metyl-2-[32-metyl-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaxyclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-yl]propanoic



;

hoặc muối của chúng.

8. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gan và ống mật, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh ti thể, hoặc bệnh viêm.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> SCOHIA PHARMA, Inc.

<120> HỢP CHẤT VÒNG LỚN VÀ THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> G2163WO

<150> JP 2018-228234
<151> 2018-12-5

<160> 3

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 26
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mẫu dò

<400> 1
tctgcgcttc tgtggcttcc aggtct
26

<210> 2
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mồi xuôi

<400> 2
ggggacatga acgtcattct ctg
23

<210> 3
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mồi ngược

<400> 3
gccaatgctg tacaccagtt g
21