



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

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

(11)



1-0047394

(51)^{2020.01} C07C 311/21; C07D 333/62; C07C 311/14; C07C 59/64; C07D 209/08; C07D 209/44; C07D 213/71; C07D 215/58; C07D 217/08; C07D 277/24; C07D 295/185; C07D 305/06; C07D 307/14; A61K 31/192; A61P 25/00

(13) B

(21) 1-2021-00516

(22) 30/07/2019

(86) PCT/JP2019/029883 30/07/2019

(87) WO/2020/027150 06/02/2020

(30) 2018-143024 31/07/2018 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 26/04/2021 397A

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

1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526, Japan

(72) NOJIMA, Shoji (JP); SASAKI, Kenji (JP); KAMBE, Tohru (JP); KONEMURA, Takashi (JP); GOTO, Yoshikazu (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DẪN XUẤT CỦA BENZEN, DƯỢC PHẨM VÀ TÁC NHÂN CHỨA DẪN XUẤT CỦA BENZEN NÀY

(21) 1-2021-00516

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) (trong công thức, tất cả các ký hiệu như là được mô tả trong bản mô tả) hoặc muối của nó mà có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh tiềm năng, và do đó có thể được sử dụng dưới dạng tác nhân trị liệu đối với bệnh lý thần kinh (ví dụ viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, hội chứng Guillain-Barre, viêm quanh động mạch nút, viêm mạch dị ứng, bệnh ngoại biên thần kinh đái tháo đường, bệnh lý thần kinh do bị kẹt, bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với việc sử dụng thuốc hóa trị liệu, hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với bệnh Charcot-Marie-Tooth). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và tác nhân chứa hợp chất.

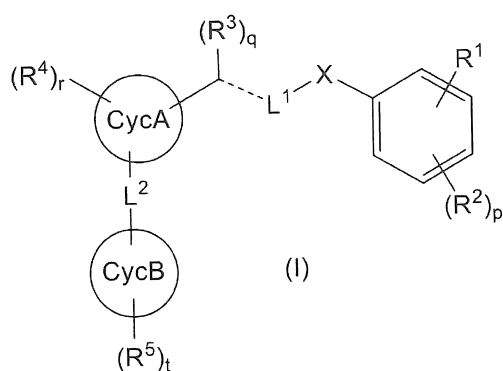
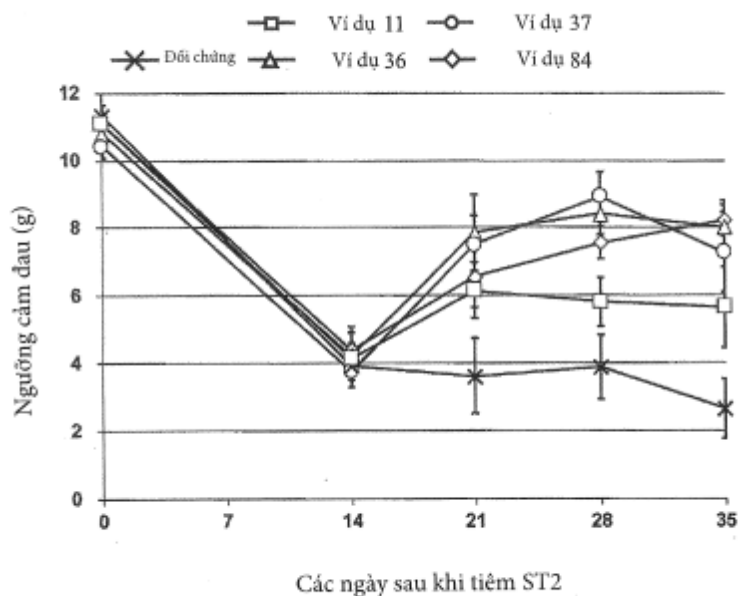


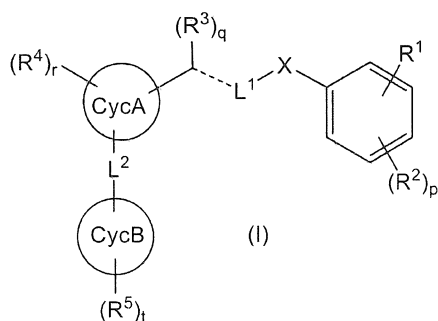
Fig. 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I):

Biểu thức hóa học 1



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như là được mô tả dưới đây) hoặc muối của nó (trong đó hợp chất hoặc muối của nó thỉnh thoảng được đề cập như là “Hợp chất theo sáng chế”, ở đây).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hệ thống thần kinh hầu như được phân loại thành các hệ thống thần kinh trung ương và các hệ thống thần kinh ngoại biên. Đặc biệt các hệ thống thần kinh ngoại biên cho phép các thông tin liên lạc của não và tủy sống với vùng ngoại biên của cơ thể và do đó liên quan đến sự truyền thần kinh. Các hệ thống thần kinh ngoại biên được phân thành các hệ thần kinh soma (các hệ thần kinh não tủy) và các hệ thần kinh tự trị. Các hệ thần kinh soma còn được phân thành dây thần kinh sọ não và thần kinh cột sống. Từ quan điểm chức năng, các hệ thần kinh được phân loại thành như sau: các sợi mà truyền tín hiệu thần kinh (sự kích thích) được tạo ra từ cơ quan thụ cảm đến các dây thần kinh trung ương được phân thành các sợi thần kinh hướng tâm hoặc cảm giác, trong khi các sợi mà truyền tín hiệu thần kinh được hướng từ não và tủy sống tới các cơ quan tác động như là các cơ và các tuyến được phân thành các sợi thần kinh ly tâm hoặc vận động. Các dây thần kinh sọ não là các dây thần kinh ngoại biên mà kéo dài ra từ não và 12 cặp các dây thần kinh được biết. Giữa các dây thần kinh sọ não, một vài trong số chúng chỉ bao gồm các sợi dây thần kinh cảm giác; một vài trong số chúng chỉ bao gồm các sợi thần kinh vận động; và một vài trong số chúng chỉ bao gồm các sợi thần kinh hỗn hợp. Từ cặp dây thần kinh thứ nhất đến thứ 12 được gọi như là dây thần kinh khứu giác, dây thần kinh thị giác, dây thần kinh làm mắt vận động, dây thần kinh ròng rọc, dây thần kinh tam thoa, dây vận nhãn ngoài, dây thần kinh mặt, dây thần kinh thính giác, dây thần kinh hầu họng, dây thần kinh

phế vị, dây thần kinh phụ và dây thần kinh hạ vị, tương ứng. Giữa các dây thần kinh, dây thần kinh khứ giác, dây thần kinh thị giác, dây thần kinh sinh ba, dây thần kinh mặt, dây thần kinh thính giác, dây thần kinh hầu họng và dây thần kinh phế vị được biết như là dây thần kinh chỉ bao gồm các sợi thần kinh hỗn hợp hoặc cảm giác. Dây thần kinh cột sống là các dây thần kinh ngoại biên mà kéo dài từ tủy sống và được biết 31 cặp tương ứng, gồm 8 cặp dây thần kinh cổ, 12 cặp dây thần kinh ngực, 5 cặp dây thần kinh thắt lưng, 5 cặp dây thần kinh xương mông và một cặp dây thần kinh xương cụt. Tất cả các dây thần kinh cột sống chỉ bao gồm các sợi thần kinh hỗn hợp, mỗi sợi thần kinh hỗn hợp chứa sợi cảm giác (gốc lưng) mà kéo dài ra phía da hoặc tương tự và sợi vận động (rễ lưng nguyên phát) mà kéo dài về phía cơ xương.

Các sợi dây thần kinh cảm giác, nghĩa là các dây thần kinh cảm giác, đảm nhận chức năng chuyển chính xác tác nhân kích thích như là ánh sáng, âm thanh, nhiệt độ và sự va chạm được nhận bởi cơ quan thụ cảm như là cơ quan thị giác, cơ quan thính giác, cơ quan khứ giác, cơ quan vị giác và da đến hệ thống thần kinh trung tâm. Tín hiệu thần kinh được chuyển đến hệ thống thần kinh trung tâm cuối cùng được chuyển đến mỗi vùng cảm giác trong vỏ não, như là vùng thị giác, vùng khứ giác và tương tự, và, kết quả là, cảm giác thường được nhận ra. Tuy nhiên, trong các dây thần kinh cảm giác này, các axon, các vỏ bọc myelin, các tế bào Schwann hoặc tương tự có thể bị hỏng do nhiễm vi rút, khối u, ung thư, tiểu đường, thiếu máu cục bộ, chấn thương, chèn ép, thuốc, xạ trị hoặc tương tự, thỉnh thoảng gây ra các bệnh thần kinh khác nhau gồm sự chết của các tế bào và sự mất myelin. Kết quả là, sự dẫn truyền thần kinh chính xác không xảy ra trong dây thần kinh cảm giác mà trải qua sự rối loạn, gây ra sự phát triển của các bệnh như là mất khả năng nghe và đau thần kinh. Thêm vào đó đối với các rối loạn này, bệnh lý thần kinh ngoại biên cũng được biết, trong đó các dây thần kinh ngoại biên khác nhau gồm các dây thần kinh cảm giác bị tổn thương một cách ngẫu nhiên với dây thần kinh cảm giác đặc biệt như là kết quả của kinh nghiệm với bệnh như là bệnh chuyển hóa và bệnh tự miễn, tổn thương, ngộ độc thuốc hoặc tương tự. Trong bệnh này, dây thần kinh đơn có thể bị tổn thương, hoặc hai hoặc nhiều hơn các dây thần kinh được đặt ở các vùng khác nhau hoặc lượng lớn các dây thần kinh có thể bị tổn thương một cách ngẫu nhiên. Các triệu chứng của bệnh này gồm đau ở vùng ngoại biên, tê tái, cảm giác bỏng, sự cảm nhận trong cơ thể giảm, giảm cảm giác rung, đau (gồm đau thần kinh), cảm giác bất thường, sự lạnh, trào huyết và tương tự, và do đó rất phức tạp và đa dạng.

Tuy nhiên, do các bệnh được liên quan đến dây thần kinh ngoại biên như được đề cập ở trên không được biết đối với các cơ chế phát triển của chúng hoặc các tổn thương dây thần kinh vật lý, các liệu pháp điều trị triệu chứng đối với mục đích cải thiện các triệu chứng hoặc tương tự được thực hiện chủ yếu đối với điều trị các bệnh. Được biết có ít các chất hóa học mà được

sử dụng lâm sàng như các phương thức mà có thể hoạt động trực tiếp trên các hệ thống thần kinh bị tổn thương.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế giải quyết vấn đề cung cấp hợp chất có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh.

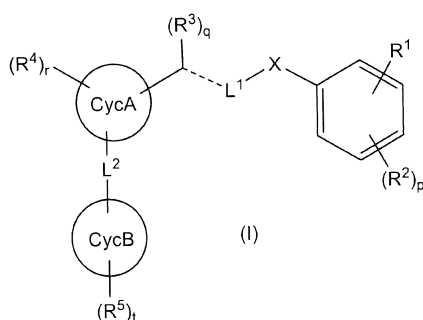
Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả của sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu và mở rộng để giải quyết vấn đề. Kết quả là, được tìm thấy rằng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh tiềm năng. Phát hiện này dẫn đến hoàn thành sáng chế.

Sáng chế đề cập đến các điều dưới đây:

[1] hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I):

Biểu thức hóa học 2

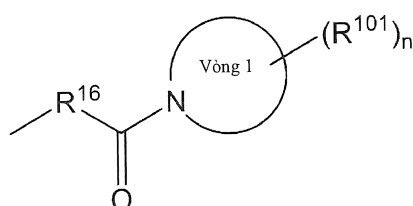


[trong đó:

R^1 là (1) $-R^{11}-COOR^{12}$, (2) $-R^{13}-CONR^{14}R^{15}$, (3) $-R^{17}-CN$, (4) $-R^{18}-CONHS(O)_2-R^{19}$, (5) $-R^{20}-CycD$, hoặc

Biểu thức hóa học 3

(6)



(trong đó: vòng 1 là dị vòng no đơn vòng chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh; R^{101} là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm alkyl C1-4, hoặc (3) nhóm haloalkyl C1-4, và n là số nguyên từ 0 đến 3, trong đó, khi n là 2 hoặc nhiều hơn, các R^{101} có thể giống hoặc khác nhau);

R^{11} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{18} và R^{20} mỗi nhóm độc lập là (1) nhóm alkylen C1-6 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, (2) nhóm alkenylen C2-6 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc (3) nhóm alkynylen C2-6 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, trong đó, khi nhóm alkylen, nhóm alkenylen hoặc nhóm alkynylen là chuỗi được phân nhánh, hai nhóm alkyl C1-2 được phân nhánh từ nguyên tử cacbon đơn có thể cùng nhau tạo thành vòng cacboxycyclic no C3-5;

R^{12} , R^{14} , R^{15} và R^{19} mỗi nhóm độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm alkyl C1-4 hoặc (3) nhóm haloalkyl C1-4;

CycD là triazol hoặc tetrazol;

R^2 là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm alkyl C1-4 hoặc (3) nhóm haloalkyl C1-4, và p là số nguyên từ 0 đến 3, trong đó, khi p là 2 hoặc nhiều hơn, các R^2 có thể giống hoặc khác nhau;

X là (1) CH_2 hoặc (2) nguyên tử oxy;

L^1 là (1) nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} , (2) nhóm alkenylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} , (3) nhóm alkynylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} hoặc (4) (nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a});

R^{L1a} là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm hydroxyl, (3) nhóm oxo, hoặc (4) nhóm alkyl C1-2, trong đó: khi ít nhất hai R^{L1a} , các R^{L1a} có thể giống hoặc khác nhau; và khi mỗi trong hai R^{L1a} được liên kết với nguyên tử cacbon đơn là nhóm alkyl C1-2, nhóm alkyl C1-2 có thể tạo thành vòng cacboxycyclic no C3-5 kết hợp với nguyên tử cacbon trong đó nhóm alkyl C1-2 được liên kết;

Biểu thức hóa học 4

— — — — —

là liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba;

R^3 là (1) nguyên tử hydro, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm hydroxyl, (4) nhóm alkyl C1-2 hoặc (5) nhóm metylen, và q là số nguyên từ 0 đến 2, trong đó: khi

Biểu thức hóa học 5

Là liên kết đơn và q là 2, các R^3 có thể giống hoặc khác nhau; và khi ít nhất một trong các R^3 là nhóm methyl, nhóm methyl có thể tạo thành xyclopropan kết hợp với nguyên tử cacbon ở liền kề L^1 ;

CycA là (1) vòng cacboxyclic đơn vòng hoặc vòng đôi hoặc (2) vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi có từ 5 đến 10 cạnh;

R^4 là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm hydroxyl, (3) nhóm alkyl C1-4, (4) nhóm haloalkyl C1-4, (5) nhóm alkoxy C1-4, (6) nhóm haloalkoxy C1-4, (7) nhóm xyano hoặc (8) -SO₂-(nhóm alkyl C1-2), và r là số nguyên từ 0 đến 6, trong đó, khi r là 2 hoặc nhiều hơn, các R^4 có thể giống hoặc khác nhau;

L^2 là - R^{31} - L^3 - R^{32} -;

L^3 là (1) - NR^{201} -S(O)-, (2) - NR^{202} -S(O)₂-, (3) - NR^{203} -C(O)-, (4) - CR^{204} (OH)-, (5) - NR^{205} -, (6) -S(O)- hoặc (7) -S(O)₂-;

R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} và R^{205} mỗi nhóm độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm alkyl C1-4 hoặc (3) nhóm haloalkyl C1-4, trong đó nhóm alkyl hoặc nhóm haloalkyl có thể được thế bằng (1) nhóm hydroxyl, (2) nhóm oxo, (3) vòng cacboxyclic đơn vòng C3-6 hoặc (4) vòng dị vòng đơn vòng từ 3 đến 6 cạnh;

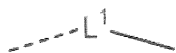
R^{31} và R^{32} mỗi nhóm độc lập là (1) liên kết hoặc (2) nhóm alkylen C1-3 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được chọn từ nhóm chỉ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl và nhóm oxo;

CycB là (1) vòng cacboxyclic đơn vòng hoặc vòng đôi C5-10 hoặc (2) vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi có từ 5 đến 10 cạnh; và

R^5 là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm alkyl C1-6, (3) nhóm alkenyl C2-6, (4) nhóm alkynyl C2-6, (5) nhóm haloalkyl C1-6, (6) nhóm haloalkenyl C2-6, (7) nhóm haloalkynyl C2-6, (8) nhóm alkoxy C1-6 hoặc (9) nhóm haloalkoxy C1-6, và t là số nguyên từ 0 đến 6, trong đó, khi t là 2 hoặc nhiều hơn, các R^5 có thể giống hoặc khác nhau], hoặc muối của nó;

[2] hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1], trong đó, trong công thức tổng quát (I), nhóm:

Biểu thức hóa học 6



là (1) =CH-(nhóm alkylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-, (2) -(nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})- hoặc (3) -(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-, (trong (1) đến (3), R^{L1a} có nghĩa giống như được đề cập ở mục [1]);

[3] hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] hoặc [2], trong đó R^1 là $-R^{11}-COOR^{12}$;

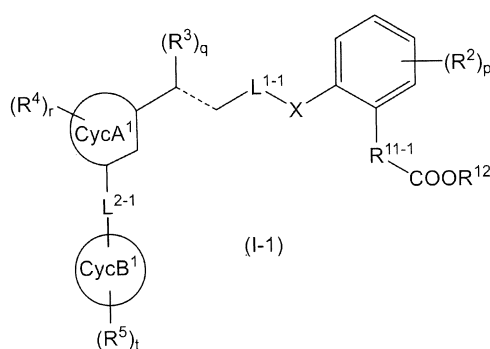
[4] hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó L^2 là (1) $-NR^{202}-S(O)_2-$ hoặc (2) $-CR^{204}(OH)-CH_2-$;

[5] hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó CycA là vòng cacboxycyclic đơn vòng C5-6;

[6] hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó CycB là vòng cacboxycyclic đơn vòng C5-6;

[7] hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó công thức tổng quát (I) là công thức tổng quát (I-1):

Biểu thức hóa học 7



[trong đó: R^{11-1} là nhóm alkylen C2-4; L^{1-1} là nhóm alkylen C3-4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a} ; CycA¹ và CycB¹ mỗi nhóm độc lập là vòng cacboxycyclic đơn vòng C5-6; L^{2-1} là (1) $-NH-S(O)_2-$ hoặc (2) $-CH(OH)-CH_2-$; và các ký hiệu khác có các ý nghĩa tương tự như là được đề cập theo mục [1]];

[8] hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó X là nguyên tử oxy;

[9] hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1], trong đó hợp chất hoặc muối của nó là

(1) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoyl]phenyl]propanoic,

(2) axit 3-[2-[(3S)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoyl]phenyl]propanoic,

(3) axit 3-[2-[(3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoyl]phenyl]propanoic,

(4) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[4-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoyl]phenyl]propanoic,

(5) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(cyclopentylsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoyl]phenyl]propanoic,

(6) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)-2-methylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoyl]phenyl]propanoic,

(7) axit 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoyl]phenyl]butanoic,

(8) axit 3-[2-[(E)-4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-2-hydroxybut-3-enoyl]phenyl]propanoic,

(9) axit (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic,

(10) axit (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic,

(11) axit 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoyl]phenyl]propanoic,

(12) axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pentoyl]phenyl]propanoic,

(13) axit 3-[2-[(3S)-3-hydroxy-5-[3-[(1R)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pentoyl]phenyl]propanoic,

(14) axit 3-[2-[(3S)-3-hydroxy-5-[3-[(1S)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pentoyl]phenyl]propanoic,

(15) axit 3-[2-[2-[2-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]etoxy]etoxy]phenyl]propanoic,

(16) axit 3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-oxohexyl]phenyl]propanoic,

hoặc

(17) axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3,3-diflopentoxy]phenyl]propanoic, hoặc

muối của nó;

[10] dược phẩm mà chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo điểm 1;

[11] tác nhân để thúc đẩy biệt hóa tế bào Schwann chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1];

[12] tác nhân dự phòng và/hoặc điều trị đối với bệnh lý thần kinh, chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1];

[13] tác nhân theo mục [12], trong đó bệnh lý thần kinh là bệnh lý thần kinh ngoại biên;

[14] tác nhân theo mục [13], trong đó bệnh lý thần kinh ngoại biên là viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, hội chứng Guillain-Barre, viêm quanh động mạch nút, viêm mạch dị ứng, bệnh ngoại biên thần kinh đái tháo đường, bệnh lý thần kinh do bị kẹt, bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với việc sử dụng thuốc hóa trị liệu, hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với bệnh Charcot-Marie-Tooth;

[15] phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh lý thần kinh, gồm dùng lượng hữu hiệu của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1] đến động vật có vú;

[16] hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1], mà được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh lý thần kinh;

[17] việc sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1] để tạo ra tác nhân dự phòng và/hoặc điều trị đối với bệnh lý thần kinh;

[18] dược phẩm để bảo vệ và/hoặc sửa chữa thần kinh, mà chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó theo mục [1];

[19] dược phẩm theo mục [18], trong đó sự bảo vệ và/hoặc sửa chữa thần kinh là sự bảo vệ và/hoặc sửa chữa thần kinh thông qua tế bào thần kinh đệm (ví dụ tiểu thần kinh đệm, tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm ít gai, tế bào màng não thất, tế bào Schwann, tế bào vệ tinh);

[20] dược phẩm theo mục [19], trong đó sự bảo vệ và/hoặc sửa chữa thần kinh thông qua tế bào thần kinh đệm là sự bảo vệ và/hoặc sửa chữa thần kinh bằng cách thúc đẩy sự myelin hóa tế bào Schwann; hoặc tế bào tương tự.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh tiềm năng, và do đó là hữu ích để điều trị bệnh lý thần kinh như là bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các ngưỡng cảm đau trong các mô hình streptozotocin, mà được chứa khi mỗi trong các hợp chất của các ví dụ 11, 36, 37 và 84 được dùng ở lượng dùng 0,3 mg/kg (trục thẳng là ngưỡng cảm đau và trục ngang là số ngày trôi qua sau khi dùng streptozotocin).

Mô tả chi tiết sáng chế

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

Thuật ngữ “vòng dị vòng no đơn vòng chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh” như được sử dụng ở đây đề cập đến dị vòng no đơn vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và các ví dụ của chúng gồm aziridin, azetidin, pyrrolidin, imidazolidin, triazolidin, tetrazolidin, pyrazolidin, piperidin, piperazin, perhydropyrimidin, perhydropyridazin, tetrahydrooxazol(oxazolidin), tetrahydroisoxazol(isooxazolidin), tetrahydrothiazol(thiazolidin), tetrahydroisothiazol(isothiazolidin), tetrahydrofurazan, tetrahydrooxadiazol(oxadiazolidin), tetrahydrooxazin, tetrahydrooxadiazin, tetrahydrothiadiazol(thiadiazolidin), tetrahydrothiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin và thiomorpholin.

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” như được sử dụng ở đây đề cập đến flo, clo, brom, iod hoặc tương tự.

Thuật ngữ “nhóm alkyl C1-4” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkyl C1-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl.

Thuật ngữ “nhóm haloalkyl C1-4” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkyl C1-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm flometyl, clometyl, brommetyl, iotmetyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, pentaflloetyl, 1-flopropyl, 2-clopropyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 4,4,4-triflobutyl và 4-brombutyl.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C1-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkylen C1-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, hexanylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkenylen C2-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkenylen C2-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm etenylen, propenylen, butenylen, pentylen, hexenylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkynylen C2-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkynylen C2-6 mạch thẳng và được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm etynylen, propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, propylen, butylen, pentylen, hexanylen và heptanylen.

Thuật ngữ “nhóm alkenylen C3-7 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, propenylen, butenylen, pentenylen, hexenylen, heptenylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkynylen C3-7 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkyl C1-2” như được sử dụng ở đây đề cập đến metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ “vòng cacboxycyclic no C3-5” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, cyclopropan, cyclobutan và cyclopentan.

Thuật ngữ “vòng cacboxycyclic đơn vòng hoặc vòng đôi C5-10” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, cyclopentan, cyclohexan, cycloheptan, cyclooctan, cyclononan, cyclodecan, cyclopenten, cyclohexen, cycloheptene, cyclooctene, cyclopentadien, cyclohexadien, cycloheptadien, cyclooctadien, benzen, pentalen, perhydropentalen, azulen, perhydroazulen, inden, perhydroinden, indan, naphthalen, dihydronaphthalen, tetrahydronaphthalen và perhydronaphthalen.

Thuật ngữ “vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi từ 5 đến 10 cạnh” như được sử dụng ở đây đề cập đến vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ của chúng gồm pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiepin, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, thiadiazepin, indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, dithianaphthalen, indazol, quinolin, isoquinolin, quinolizin, purin, phthalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, benzooxazol, benzothiazol, benzoimidazol, chromen, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, pyrrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin,

tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol(oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol(isooxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol(thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophtalazin, tetrahydrophtalazin, perhydrophtalazin, dihydronaphtyridin, tetrahydronaphtyridin, perhydronaphtyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydrocinnolin, tetrahydrocinnolin, perhydrocinnolin, benzooxathian, dihydrobenzooxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazinomorpholin, dihydrobenzooxazol, perhydrobenzooxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol, perhydrobenzoimidazol, dioxolan, dioxan, dithiolan, dithian, dioxaindan, benzodioxan, chroman, benzodithiolan và benzodithian.

Thuật ngữ “nhóm alkoxy C1-4” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkoxy C1-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy.

Thuật ngữ “nhóm haloalkoxy C1-4” như được sử dụng ở đây gồm nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkoxy C1-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm triflometoxy, triclometoxy, clometoxy, brommetoxy, flometoxy, iodmetoxy, diflometoxy, dibrommetoxy, 2-cloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2,2,2-tricloetoxy, 3-brompropoxy, 3-clopropoxy, 2,3-diclopropoxy, 1-flobutoxy, 4-flobutoxy và 1-clobutoxy.

Thuật ngữ “vòng cacboxyclic đơn vòng C3-6” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien và benzen.

Thuật ngữ “vòng dị vòng đơn vòng từ 3 đến 6 cạnh” như được sử dụng ở đây đề cập đến dị vòng đơn vòng từ 3 đến 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ của chúng gồm pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, pyran, thiophen, thiopyran, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, aziridin, azetidin, pyrrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, oxiran, oxetan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, thiiran, thietan, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol(oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol(isooxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol(thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol(isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol(oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxolan, dioxan, dithiolan và dithian.

Thuật ngữ “vòng dị vòng đơn vòng từ 5-6 cạnh” như được sử dụng ở đây đề cập đến dị vòng đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ của chúng gồm pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, pyran, thiophen, thiopyran, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, pyrrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol(oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol(isooxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol(isothiazolidin), dihydrofurazan,

tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol(oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol(thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxolan, dioxan, dithiolan và dithian.

Thuật ngữ “vòng dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh” như được sử dụng ở đây đề cập đến vòng dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ của chúng gồm pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol và thiadiazol.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C1-3” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metylen, etylen, propylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkyl C1-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkyl C1-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkenyl C2-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkenyl C2-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkynyl C2-6” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm alkynyl C2-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm haloalkyl C1-6” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkyl C1-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm flometyl, clometyl, brommetyl, iotmetyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, pentafloretyl, 1-flopropyl, 2-clopropyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 4,4,4-triflobutyl, 4-brombutyl, 1-flopentan và 2-clohexan.

Thuật ngữ “nhóm haloalkenyl C2-6” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkenyl C2-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm 1-floetenyl, 2-floetenyl, 2-cloetenyl, pentafloretenyl, 1-flopropenyl, 2-clopropenyl, 3-flopropenyl, 3-clopropenyl, 4,4,4-triflobutenyl, 4-brombutenyl, 1-flopentenyl và 2-clohexenyl.

Thuật ngữ “nhóm haloalkynyl C2-6” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkynyl C2-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm 1-floetynyl, 2-floetynyl, 2-cloetynyl, pentafoetynyl, 1-flopropynyl, 2-clopropynyl, 3-flopropynyl, 3-clopropynyl, 4,4,4-triflobutynyl, 4-brombutynyl, 1-flopentynyl và 2-clohexynyl.

Thuật ngữ “nhóm alkoxy C1-6” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkoxy C1-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxo, isopentoxo, neopentoxo, n-hexyloxy và isohexyloxy.

Thuật ngữ “nhóm haloalkoxy C1-6” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có cấu trúc như này mà nhóm alkoxy C1-6 mạch thẳng hoặc được phân nhánh được thế bởi ít nhất một nguyên tử halogen, và các ví dụ của chúng gồm triflometoxy, triclometoxy, clometoxy, brommetoxy, flometoxy, iodmetoxy, diflometoxy, dibrommetoxy, 2-cloetoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 2,2,2-tricloetoxo, 3-brompropoxo, 3-clopropoxo, 2,3-diclopropoxo, 1-flobutoxy, 4-flobutoxy, 1-clobutoxy, 2-flopentoxo và 3-clohexyloxy.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C2-6 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, etylen, propylen, butylen, pentylen và hexanylen.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, propylen, butylen, pentylen, hexanylen và heptanylen.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, metylen, etylen và propylen.

Thuật ngữ “vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6” như được sử dụng ở đây gồm, ví dụ, xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien và benzen.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C2-4” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkylen C2-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm etylen, propylen, butylen và các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C3-4” như được sử dụng ở đây gồm nhóm alkylen C3-4 mạch thẳng hoặc được phân nhánh, và các ví dụ của chúng gồm propylen, butylen và các đồng phân của chúng.

Theo sáng chế,

Biểu thức hóa học 8

— — — — —

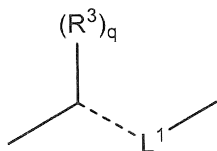
đề cập đến liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba. Trong trường hợp trong đó ký hiệu là liên kết đôi, liên kết đôi gồm dạng cis và dạng trans của nó.

Theo sáng chế, hướng liên kết của L^3 không được giới hạn. Ví dụ, trong trường hợp trong đó L^3 là $-NR^{202}-S(O)_2-$, L^2 có thể là $-R^{31}-NR^{202}-S(O)_2-R^{32}$ hoặc $-R^{31}-S(O)_2-NR^{202}-R^{32}$.

Theo sáng chế, mỗi trong các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkenylen, alkynylen và alkoxy gồm dạng thẳng hoặc dạng được phân nhánh của nó, ngoại trừ khi có quy định khác.

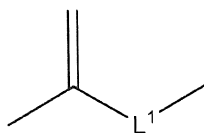
Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó R^3 là nhóm metylen, có nghĩa là công thức:

Biểu thức hóa học 9



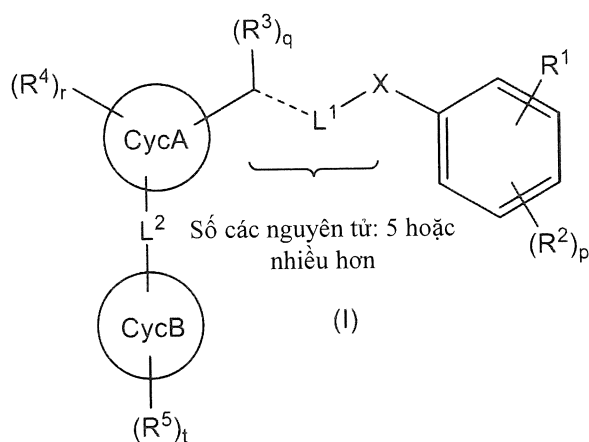
[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên] mà cấu trúc một phần của công thức tổng quát (I) có cấu trúc được biểu diễn dưới đây:

Biểu thức hóa học 10



Hợp chất theo sáng chế là hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) trong đó số các nguyên tử được đặt giữa CycA và vòng benzen là 5 hoặc nhiều hơn, hoặc muối của nó.

Biểu thức hóa học 11

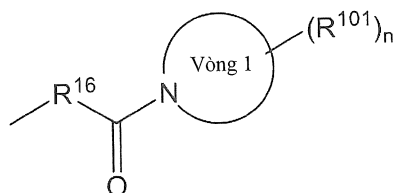


Theo sáng chế, tốt hơn là R^1 là $-R^{11}-COOR^{12}$, tốt hơn nữa là $-R^{11}-COOH$. Tốt hơn là R^{11} là nhóm alkylen C1-6 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nhóm alkylen C2-4 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

Theo sáng chế, trong trường hợp trong đó R^1 là nhóm:

Biểu thức hóa học 12

(6)



, tốt hơn nữa là vòng 1 là vòng dị vòng no đơn vòng chứa nitơ 6 cạnh, còn tốt hơn nữa là morpholin.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^{101} là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, mỗi nhóm R^{11} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{18} và R^{20} tốt hơn là nhóm alkylen C1-6 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nhóm alkylen C2-4 mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

Theo sáng chế, tốt hơn là mỗi R^{12} , R^{14} , R^{15} và R^{19} là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl C1-4.

Theo sáng chế, tốt hơn là X là nguyên tử oxy.

Theo sáng chế, tốt hơn là L^1 là (1) nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} hoặc (2) (nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a}), tốt hơn nữa là nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} .

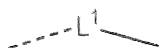
Theo sáng chế,

Biểu thức hóa học 13

tốt hơn là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

Theo sáng chế,

Biểu thức hóa học 14



là

tốt hơn là (1) =CH-(nhóm alkylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})-, (2) -(nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})- hoặc (3) -(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})- (trong (1) đến (3), R^{L1a} có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên),

tốt hơn nữa là (1) =CH-(nhóm alkylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})- hoặc (2) -(nhóm alkylen C3-7 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})- (trong (1) đến (2), R^{L1a} có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên),

còn tốt hơn nữa là (1) =CH-(nhóm alkylen C3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})- hoặc (2) -(nhóm alkylen C4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a})- (trong (1) đến (2), R^{L1a} có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên).

Theo sáng chế, tốt hơn là R^{L1a} là nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen hoặc nhóm oxo, tốt hơn nữa là nhóm hydroxyl.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^3 là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, tốt hơn là CycA là (1) vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6 hoặc (2) vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi có từ 5 đến 10 cạnh, còn tốt hơn nữa là benzen hoặc dị vòng thom đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh.

Theo sáng chế, tốt hơn là CycA là benzen, xyclohexan, pyridin, thiazol, isoindolin hoặc tetrahydroquinolin, tốt hơn nữa là benzen, isoindolin hoặc tetrahydroquinolin, còn tốt hơn nữa là benzen.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^4 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl C1-4 hoặc nhóm haloalkyl C1-4, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm methyl hoặc nhóm trihalometyl.

Theo sáng chế, tốt hơn là L^3 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)$.

Theo sáng chế, tốt hơn là L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$.

Theo sáng chế, tốt hơn là mỗi R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} và R^{205} là nguyên tử hydro, nhóm alkyl C1-4, nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng vòng cacboxyclic đơn vòng C3-6, hoặc nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng dị vòng đơn

vòng từ 3 đến 6 cạnh, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro. Tốt hơn là nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng vòng cacboxycyclic đơn vòng C3-6 là nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng xyclopropan hoặc benzen, và tốt hơn là nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng dị vòng đơn vòng từ 3 đến 6 cạnh là nhóm alkyl C1-4 mà được thế bằng oxetan, tetrahydrofuran hoặc tetrahydropyran.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^{31} là liên kết hoặc nhóm alkylen C1-3, tốt hơn nữa là liên kết.

Theo sáng chế, tốt hơn là R^{32} là liên kết hoặc nhóm alkylen C1-3, tốt hơn nữa là nhóm alkylen C1-3.

Theo sáng chế, tốt hơn là CycB là (1) vòng cacboxycyclic đơn vòng C5-6 hoặc (2) vòng dị vòng đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh, tốt hơn nữa là benzen hoặc vòng dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh.

Theo sáng chế, CycB tốt hơn là xyclopentan, benzen, xyclohexan, thiophen, pyridin hoặc benzofuran, tốt hơn nữa là benzen.

Theo sáng chế, R^5 tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm alkyl C1-4, nhóm haloalkyl C1-4 hoặc nhóm alkoxy C1-4, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm alkoxy C1-4, nhóm trohalometyl hoặc nhóm alkoxy C1-4.

Theo sáng chế, mỗi trong các r và t tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 3, tốt hơn nữa là số nguyên từ 0 đến 2.

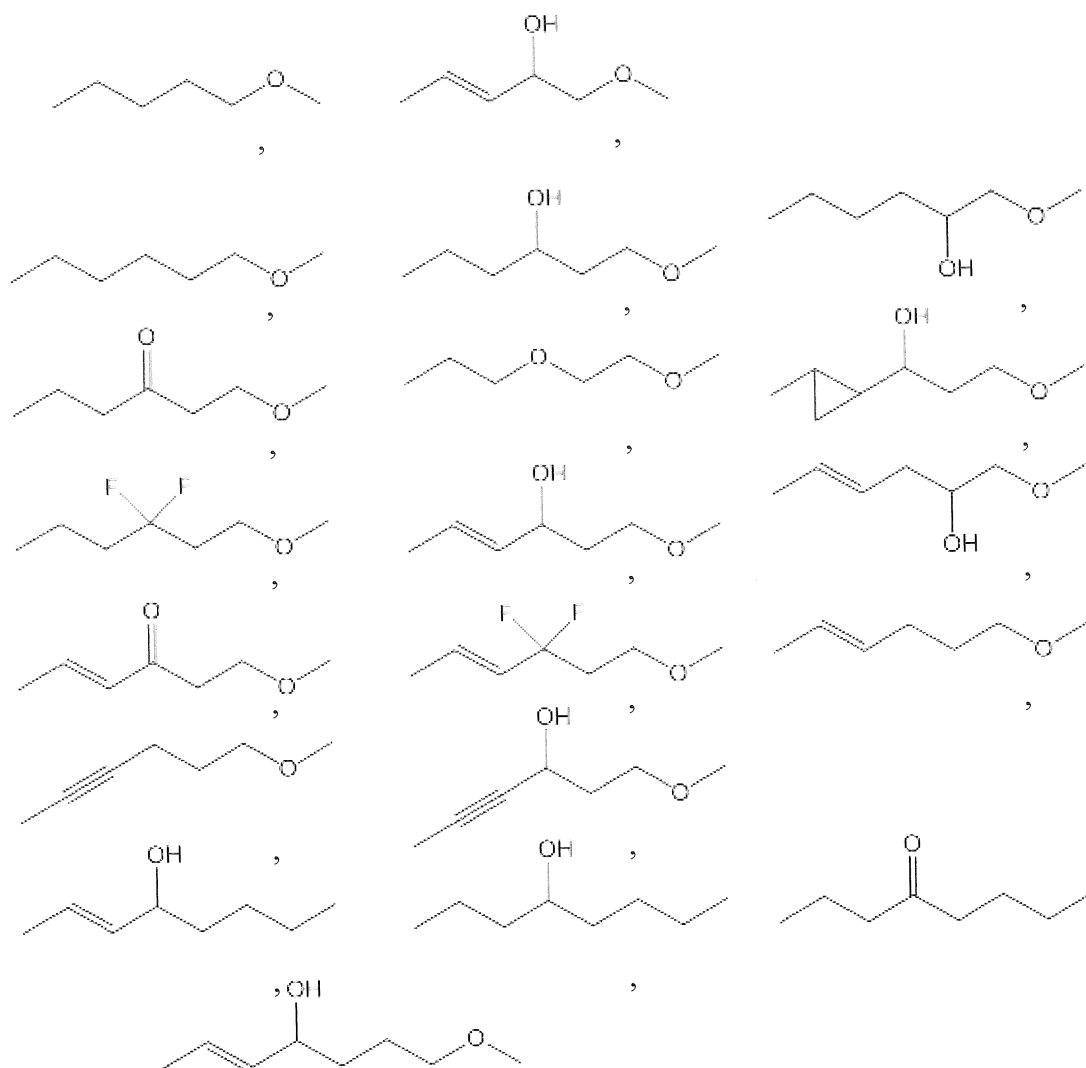
Theo sáng chế, cấu trúc của nhóm:

Biểu thức hóa học 15



[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên] mà cấu trúc một phần của công thức tổng quát (I) tốt hơn là

Biểu thức hóa học 16



, hoặc

, tốt hơn nữa là

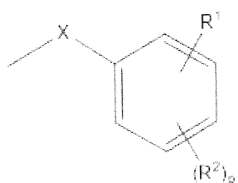
Biểu thức hóa học 17



, hoặc

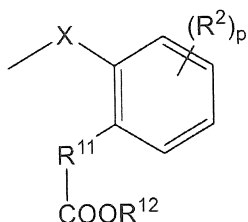
Theo sáng chế, cấu trúc của công thức:

Biểu thức hóa học 18



[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên] mà cấu trúc một phần của công thức tổng quát (I) tốt hơn là

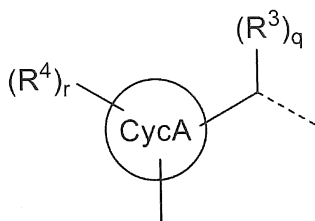
Biểu thức hóa học 19



[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên].

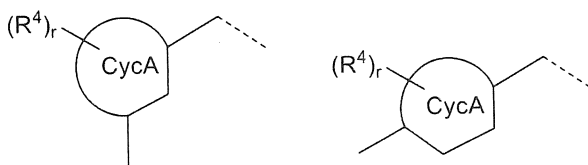
Theo sáng chế, cấu trúc của công thức:

Biểu thức hóa học 20



[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên] mà cấu trúc một phần của công thức tổng quát (I) tốt hơn là

Biểu thức hóa học 21

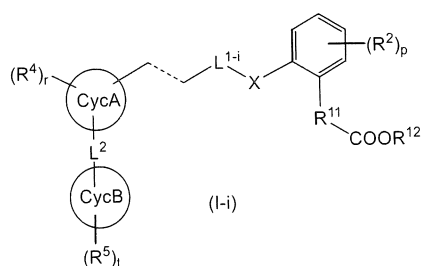


, hoặc

[trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên].

Theo sáng chế, một phương án theo công thức tổng quát (I) là công thức tổng quát (I-i):

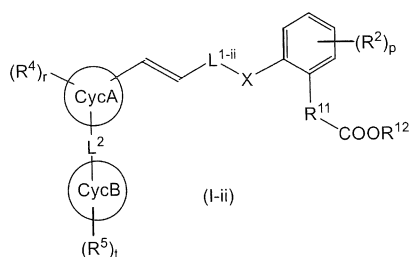
Biểu thức hóa học 22



[trong đó L^{1-i} là (1) nhóm alkylen C2-4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a} hoặc (2) -O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a}); và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên].

Theo sáng chế, một phương án theo công thức tổng quát (I-i) là: công thức tổng quát (I-ii):

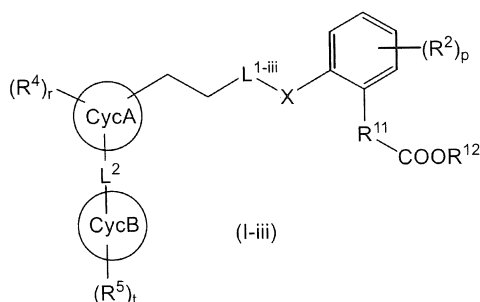
Biểu thức hóa học 23



[trong đó L^{1-ii} là nhóm alkylen C2-4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a} ; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên];

công thức tổng quát (I-iii):

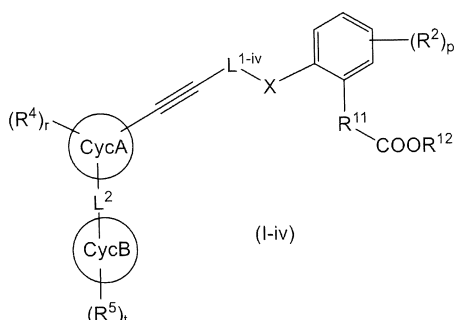
Biểu thức hóa học 24



[trong đó L^{1-iii} là (1) Nhóm alkylen C2-4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a} hoặc (2) -O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a}); và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên]; hoặc

công thức tổng quát (I-iv):

Biểu thức hóa học 25



[trong đó L^{1iv} là nhóm alkylen C2-4 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 3 R^{L1a} , và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên].

Một phương án của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-i), (I-ii), (I-iii) hoặc (I-iv) hoặc muối của nó là hợp chất trong đó:

(1) R^{11} là nhóm alkylen C2-4;

(2) X là nguyên tử oxy;

(3) R^{L1a} là nhóm hydroxyl;

(4) CycA là (i) vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc vòng đôi có từ 5 đến 10 cạnh, (ii) benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh, (iii) vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc (iv) benzen, xyclohexan, pyridin, thiazol, isoindolin hoặc tetrahydroquinolin;

(5) CycB là (i) vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6 hoặc dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh, (ii) benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng từ 5 đến 6 cạnh, (iii) vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc (iv) xyclopentan, benzen, xyclohexan, thiophen, pyridin hoặc benzofuran;

(6) L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$; hoặc

(7) các ký hiệu khác với R^{11} , X, R^{L1a} , CycA, CycB và L^2 là các nhóm được đề cập ở trên (ví dụ các nhóm mà được đề cập ở trên như là các nhóm “được ưu tiên”, “được ưu tiên hơn” hoặc “vẫn được ưu tiên”); hoặc

(8) sự kết hợp của hai hay nhiều hơn các mục từ (1) đến (7) được thỏa mãn,

hoặc muối của hợp chất.

Theo sáng chế, hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-i), (I-ii), (I-iii) hoặc (I-iv) hoặc muối của nó tốt hơn là:

(1) hợp chất trong đó X là nguyên tử oxy và L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$, hoặc muối của nó;

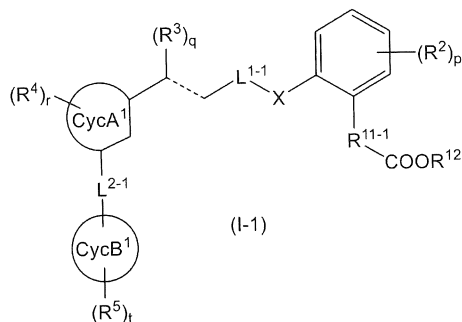
(2) hợp chất trong đó X là nguyên tử oxy, L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$, và mỗi CycA và CycB là vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc muối của nó;

(3) hợp chất trong đó R^{11} là nhóm alkylen C2-4, X là nguyên tử oxy, L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$, và mỗi trong các CycA và CycB là vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc muối của nó; hoặc

(4) hợp chất trong đó X là nguyên tử oxy, R^{L1a} là nhóm hydroxyl, L^2 là $-NR^{201}-S(O)_2-$ hoặc $-CR^{204}(OH)-CH_2-$, và mỗi trong các CycA và CycB là vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, hoặc muối của hợp chất.

Theo sáng chế, phương án khác của công thức tổng quát (I) là công thức tổng quát (I-1):

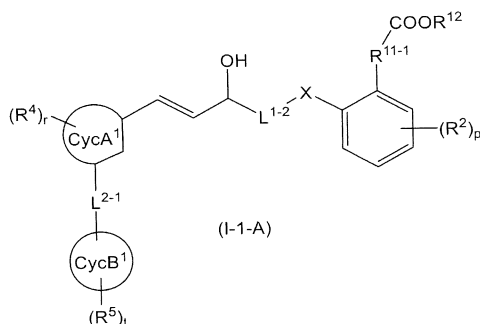
Biểu thức hóa học 26



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên.

Theo sáng chế, tốt hơn là công thức tổng quát (I-1) là công thức tổng quát (I-1-A):

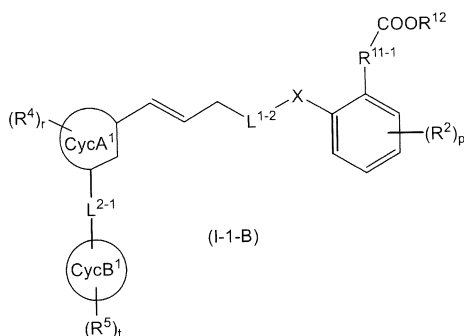
Biểu thức hóa học 27



trong đó L^{1-2} là nhóm alkylen C2-3 mạch thẳng; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên;

công thức tổng quát (I-1-B):

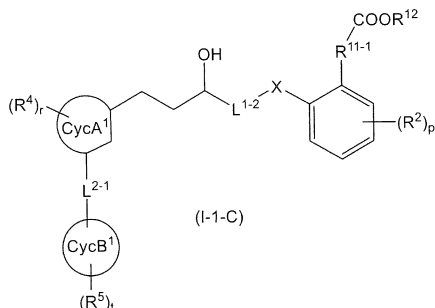
Biểu thức hóa học 28



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên;

công thức tổng quát (I-1-C):

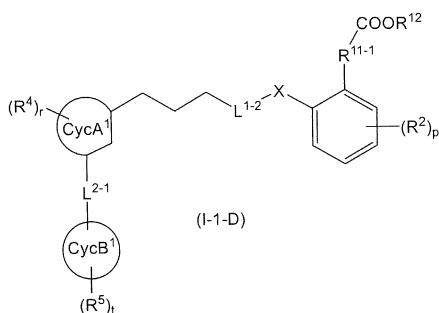
Biểu thức hóa học 29



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên;

công thức tổng quát (I-1-D):

Biểu thức hóa học 30



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên.

Các phương án của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-1-A), (I-1-B), (I-1-C) hoặc (I-1-D) hoặc muối của nó gồm:

- (1) hợp chất trong đó X là nguyên tử oxy, hoặc muối của nó;
- (2) hợp chất trong đó CycA¹ là benzen, xyclohexan, pyridin, thiazol, isoindolin hoặc tetrahydroquinolin, hoặc muối của nó;
- (3) hợp chất trong đó CycB¹ là xyclopentan, benzen, xyclohexan, thiophen, pyridin hoặc benzofuran, hoặc muối của nó;
- (4) hợp chất trong đó các nhóm khác với X, CycA¹ và CycB¹ là các nhóm được đề cập ở trên (ví dụ các nhóm mà được đề cập ở trên như là các nhóm “được ưu tiên”, “được ưu tiên hơn” hoặc “vẫn được ưu tiên”), hoặc muối của nó; và
- (5) hợp chất trong đó sự kết hợp của hai hay nhiều hơn các mục từ (1) đến (4) được thỏa mãn, hoặc muối của nó.

Các đồng phân

Theo sáng chế, rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về mặt kỹ thuật, ký hiệu:

Biểu thức hóa học 31



có nghĩa là các đối tượng liên kết sau mặt phẳng của tờ giấy (nghĩa là cấu hình α), ký hiệu:

Biểu thức hóa học 32



có nghĩa là các đối tượng liên kết ngoài mặt phẳng của tờ giấy (nghĩa là cấu hình β), và ký hiệu:

Biểu thức hóa học 33



có nghĩa là liên kết là hỗn hợp của cấu hình α và cấu hình β ở tỷ lệ trộn tùy ý, ngoại trừ khi có quy định khác.

Theo sáng chế, đồng phân gồm tất cả các đồng phân của chúng, ngoại trừ đồng phân được chỉ rõ. Ví dụ, mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylen, alkenylen, alkynylen, alkyliden và alkenyliden gồm dạng thẳng hoặc dạng được phân nhánh của nó. Thêm vào đó, đồng phân trong liên kết đôi, vòng hoặc vòng ngưng tụ (E-, Z-, dạng cis- hoặc dạng trans), đồng phân do sự xuất hiện của cacbon bất đối xứng hoặc tương tự (dạng R hoặc S, cấu hình α - hoặc β , đồng phân đối hình, đồng phân phi đối hình), dạng hoạt hóa tùy ý có hoạt tính tùy ý (dạng D-, L-, d- hoặc l), thể định hướng (thể định hướng ở mức độ cao, thể định hướng ở mức độ thấp) được thu bằng sự phân tách sắc ký, hợp chất cân bằng và đồng phân quay, và hỗn hợp và hỗn hợp racemic của nó ở tỷ lệ trộn tùy ý được gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất hoạt hóa tùy ý theo sáng chế có thể gồm dạng tinh khiết 100% của nó cũng như các đồng phân quang học khác mỗi cái có sự tinh khiết ít hơn 50%.

Theo sáng chế, tất cả các trạng thái về hợp chất theo sáng chế bao gồm các trạng thái về hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I), hoặc muối, N-oxit, sonvat hoặc đồng tinh

thể của nó, hoặc N-oxit, sonvat hoặc đồng tinh thể muối của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I).

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có thể được chuyển thành muối tương ứng bằng phương pháp đã biết. Muối tốt hơn là hòa tan trong nước. Muối cũng tốt hơn là muối được dụng. Các ví dụ của muối gồm muối của kim loại kiềm (ví dụ lithi, kali, natri), muối của kim loại kiềm thổ (ví dụ canxi, magie), muối của kim loại khác (ví dụ bạc, kẽm), muối amoni, muối của amin hữu cơ được dụng (ví dụ tetrametylamoni, cholin, trietylamin, metylamin, dimetylamin, etylamin, dietylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, tert-butylamin, etylendiamin, piperidin, piperazin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, N-benzyl-2-phenetylamin, deanol, 2-(dietylamin)etanol, 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin, lysin, arginin, N-metyl-D-glucamin), muối bổ sung axit (ví dụ muối axit vô cơ (muối axit hydrocloric, muối axit hydrobromic, muối axit hydroiodic, muối axit sunfuric, muối axit phosphoric, muối axit nitric, v.v.), muối axit hữu cơ (muối axit axetic, muối axit trifloaxetic, muối axit lactic, muối axit tartaric, muối axit oxalic, muối axit fumaric, muối axit maleic, muối axit benzoic, muối axit citric, muối axit metanesunfonic, muối axit etanesulfonic, muối axit benzensulfonic, muối axit toluensulfonic, muối axit isethionic, muối axit napadisilic, muối axit glucuronic, muối axit gluconic, v.v.)) và tương tự.

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối được dụng của nó có thể là dạng không được sonvat hoặc dạng được sonvat với dung môi được dụng như nước và etanol. Sonvat tốt hơn là ít độc hại và hòa tan trong nước, và tốt hơn nữa là hydrat. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối của nó có thể được chuyển thành sonvat bằng phương pháp đã biết.

Dạng N-oxit của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) là hợp chất được tạo ra bằng oxi hóa nguyên tử nitơ trong hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I). Dạng N-oxit của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có thể ở dạng muối của kim loại kiềm (kiềm thổ) được đề cập ở trên, muối amoni, muối amin hữu cơ hoặc muối bổ sung axit.

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) hoặc muối được dụng của nó có thể ở dạng đồng tinh thể với tác nhân tạo đồng tinh thể phù hợp. Đồng tinh thể tốt hơn là đồng tinh thể được dụng mà được tạo thành với tác nhân tạo đồng tinh thể được dụng. Đồng tinh thể thường được xác định như là tinh thể được tạo thành bằng ít nhất hai dạng tương tác giữa các phân tử khác nhau. Đồng tinh thể có thể là hỗn hợp của phân tử trung tính và muối. Đồng tinh thể có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, như là sự kết tinh tan chảy, sự kết tinh lại từ dung môi, và nghiền vật lý tất cả các thành phần với nhau. Các ví dụ của tác nhân

tạo đồng tinh thể phù hợp gồm: axit hữu cơ (ví dụ axit malic, axit succinic, axit adipic, axit gluconic, axit tartaric, axit benzoic, 4-hydroxyaxit benzoic, 3-hydroxyaxit benzoic, axit nicotinic, isoaxit nicotinic); amin hữu cơ (ví dụ imidazol, dietanolamin, trietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, N-benzyl-phenetylamin, deanol, 2-(diethylamino)etanol, 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin, 4-(2-hydroxyetyl)morpholin, N-metyl-D-glucamin, glyxin, histidin, prolin); và các hợp chất hữu cơ khác (ví dụ cafêin, sacarin).

Thuật ngữ “tiền chất của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I)” đề cập đến hợp chất mà có thể được chuyển thành hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) thông qua phản ứng với enzym, gastric axit hoặc tương tự trong cơ thể (*in vivo*). Các ví dụ tiền chất của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) gồm: trong trường hợp trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có nhóm amino, hợp chất có cấu trúc như này mà nhóm amino trong hợp chất tương ứng được acyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ hợp chất có cấu trúc như này mà hợp chất tương ứng nhóm amino thứ i được biểu diễn bằng công thức tổng quát (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, acetoxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa); trong trường hợp trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có nhóm hydroxyl, hợp chất có cấu trúc như này mà nhóm hydroxyl trong hợp chất tương ứng được acyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ hợp chất có cấu trúc như này mà nhóm hydroxyl trong hợp chất tương ứng được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) được acetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa); và trong trường hợp trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có nhóm carboxyl, hợp chất có cấu trúc như này mà nhóm carboxyl trong hợp chất tương ứng được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ hợp chất có cấu trúc như này mà nhóm carbonyl trong hợp chất tương ứng được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) được etyl-este hóa, phenyl-este hóa, carboxymetyl-este hóa, dimethylaminometyl-este hóa, pivaloyloxymetyl-este hóa, etoxycarbonyloxyetyl-este hóa, phthalidyl-este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-este hóa, xyclohexyloxycarbonyl-etyl-este hóa hoặc metyladmit hóa). Các hợp chất này có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Tiền chất của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có thể là sonvat. Ngược lại, tiền chất của hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có thể là hợp chất mà có thể thay đổi thành hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) dưới các điều kiện sinh lý như được đề cập trong "Development of Pharmaceuticals", tập 7, "Design of Molecules", các trang: 163-198, 1990, Hirokawa-Shoten Ltd. Hơn nữa, hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I) có

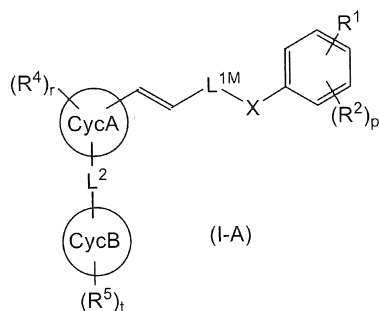
thể được dán nhãn với đồng vị (ví dụ ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I) hoặc tương tự.

Phương pháp để tạo ra hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp cải biến thích hợp theo phương pháp đã biết, như là phương pháp được đề cập trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, in lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) và các phương pháp được đề cập trong phần “Ví dụ thực hiện sáng chế” hoặc bằng sự kết hợp của các phương pháp này.

Giữa các hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I), hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-A):

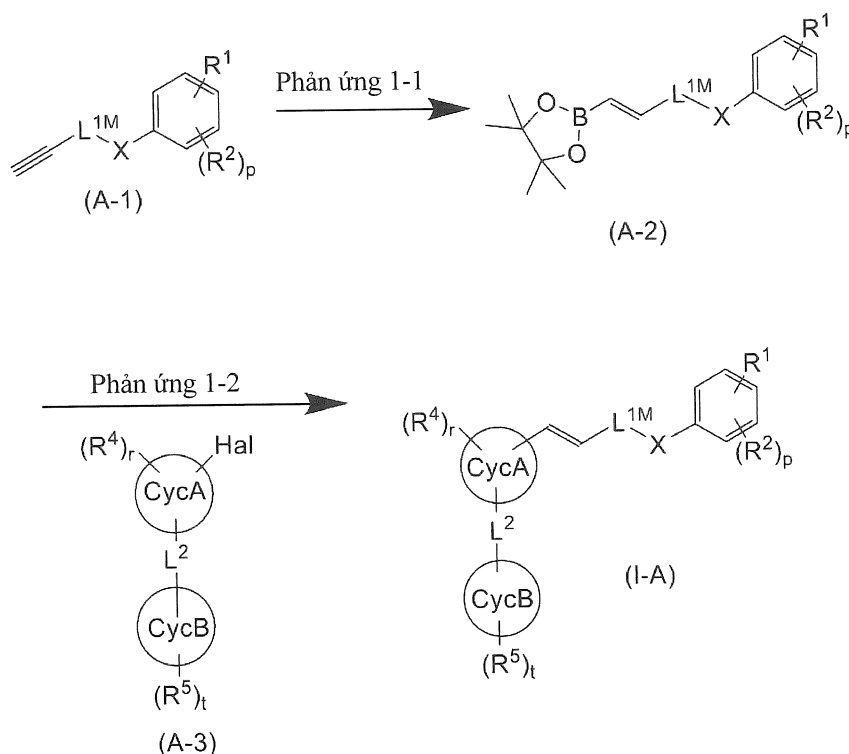
Biểu thức hóa học 34



(trong đó L^{1M} là (1) nhóm alkylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} , (2) Nhóm alkenylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} , (3) Nhóm alkenylen C2-6 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 4 R^{L1a} , hoặc (4) (nhóm alkynylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a})-O-(nhóm alkylen C1-3 mạch thẳng mà có thể được thế bằng 1 đến 2 R^{L1a}); và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên) có thể được tạo ra bằng phương pháp thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1.

Biểu thức hóa học 35

Sơ đồ phản ứng 1



(trong đó Hal là nguyên tử halogen; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên.)

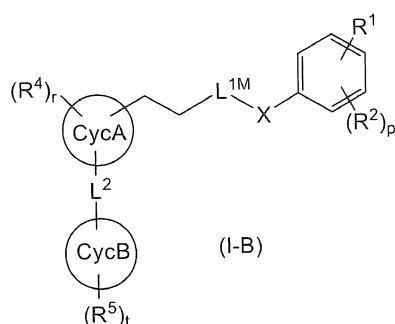
Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 1-1 có thể đạt được bằng cách thực hiện phản ứng cộng ái nhân mà sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-1) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. Phản ứng cộng ái nhân được biết và có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ hexan, heptan, octan, benzen, toluen, tetrahydrofuran (được viết tắt như là “THF”, ở đây), dioxan, dimetoxietan, dietyl ete, hoặc dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) hoặc dưới các điều kiện không có dung môi ở nhiệt độ từ 0 đến 120°C. Phản ứng có thể còn được thực hiện trong sự xuất hiện của chất xúc tác đối với mục đích làm tăng phản ứng. Các ví dụ của chất xúc tác gồm axit fomic, axit axetic, axit benzoic, 4-dimethylaminoaxit benzoic và chất Schwartz (Số đăng ký CAS: 37342-97-5).

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 1-2 có thể đạt được bằng cách thực hiện phản ứng ghép đôi Suzuki mà sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-2) và hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3). Phản ứng ghép đôi Suzuki được biết và có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ toluen, benzen, N,N-dimetylformamit (được viết tắt như là “DMF”, ở đây), THF, metanol, etanol, axetonitril, dimetoxietan, axeton, dioxan, dimethylacetamit), nước, dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này hoặc tương tự, trong sự xuất hiện của chất xúc tác paladi (ví dụ tetrakis(trip

henylphosphine)paladi ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), diclobis(triphenylphosphin)paladi ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$), paladi axetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$) và trong sự xuất hiện của bazơ (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, Tali cacbonat, trikali phosphat, xesi florua, bari hydroxit, tetrabutylamoni florua) ở nhiệt độ phòng đến 120°C .

Hơn nữa, hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-B):

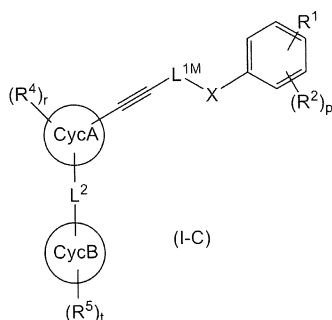
Biểu thức hóa học 36



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên) có thể được tạo ra bằng thực hiện phản ứng khử mà sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-A). Phản ứng khử được biết và có thể được thực hiện bằng các phương pháp dưới đây. Ví dụ, (1) phản ứng khử mà sử dụng kim loại và (2) phản ứng khử diimit được đề cập. Phản ứng khử mà sử dụng kim loại (1) có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ THF, dioxan, dimetoxyetan, dietyl ete, metanol, etanol, benzen, toluen, axeton, metyl etyl xeton, axetonitril, DMF, etyl axetat, axit axetic, nước, hoặc dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt chất xúc tác hydro hóa (ví dụ paladi-cacbon, paladi đen, paladi, paladi hydroxit, platinum dioxit, platinum-cacbon, nickel, raney nickel, rusau đóium clorua) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt axit (ví dụ axit hydrocloric, axit sulfuric, axit hypoclous, axit boric, tetrafloaxit boric, axit axetic, axit p-toluensulfonic, axit oxalic, trifloaxit axetic (được viết tắt như là "TFA", ở đây), axit fomic) dưới áp suất hydro dưới áp suất môi trường xung quanh hoặc dưới áp suất từ 0 đến 200°C . Phản ứng khử diimit (2) có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ toluen, benzen, DMF, THF, axetonitril, dimetoxyetan, axeton, dioxan, dimetylacetamit, metanol, etanol, dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của hợp chất hydrazin (ví dụ hydrazin, hydrazin monohydrat, tosylhydrazin) và bazơ (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat) ở từ 0 đến 120°C .

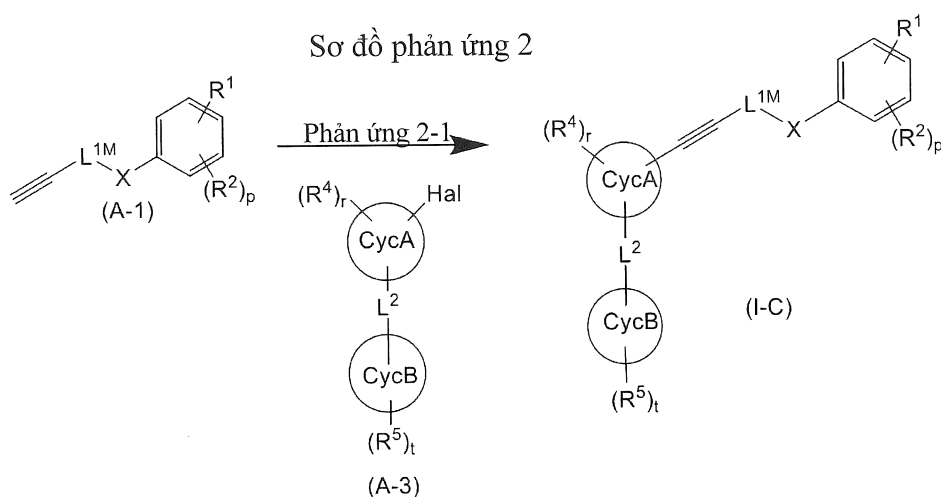
Giữa các hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I), hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (I-C):

Biểu thức hóa học 37



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên) có thể được tạo ra bằng phương pháp được biểu diễn trong sơ đồ phản ứng 2 dưới đây.

Biểu thức hóa học 38



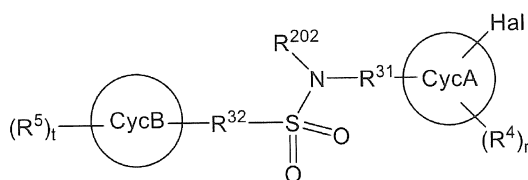
(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên).

Trong sơ đồ phản ứng 2, phản ứng 2-1 có thể đạt được bằng cách để hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-1) và hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3) trải qua phản ứng Sonogashira. Phản ứng Sonogashira được biết, và có thể đạt được bằng cách, ví dụ, thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ (ví dụ etyl axetat, isopropyl axetat, benzen, toluen, xylen, heptan, xyclohexan, THF, dioxan, dimetoxyetan, etanol, 2-propanol, polyetylen glycol, dimetylsulfoxit, DMF, N,N-dimetylacetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, metylen clorua, cloform, axeton, axetonitril), nước, dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này hoặc tương tự hoặc dưới các điều kiện không có dung môi, trong sự xuất hiện của bazơ (ví dụ dietylamin, trietylamin, propylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin, dibutylamin, tributylamin, pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperidin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, pyridin, natri hydroxit, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat,

xesi cacbonat, natri phosphat, kali phosphat, kali florua), trong sự xuất hiện của chất xúc tác (ví dụ chất xúc tác paladi (ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), diclobis(triphenylphosphin)paladi ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$), paladi axetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$), hỗn hợp của chất xúc tác paladi và chất xúc tác đồng (ví dụ đồng (I) iodua)), trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt chất xúc tác chuyển pha (ví dụ tetrabutyl amoni clorua, tetrabutyl amoni bromua, tetrabutyl amoni iodua, tetrabutylamoni axetat) ở nhiệt độ phòng đến 120°C .

Giữa các hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3) trong các sơ đồ phản ứng 1 và 2, hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1):

Biểu thức hóa học 39

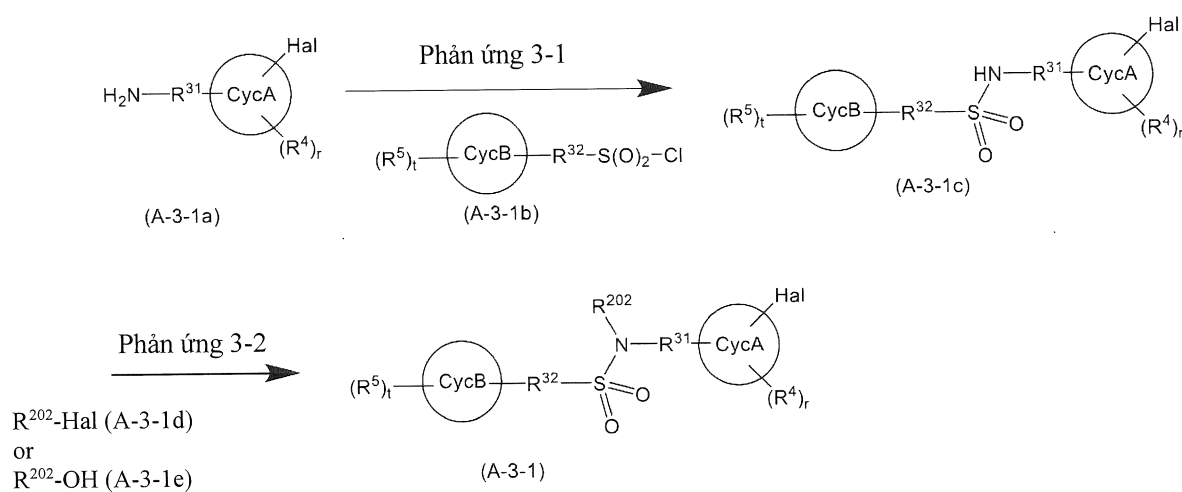


(A-3-1)

(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên) có thể được tạo ra bằng phương pháp được biểu diễn trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây.

Biểu thức hóa học 40

Sơ đồ phản ứng 3



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên.)

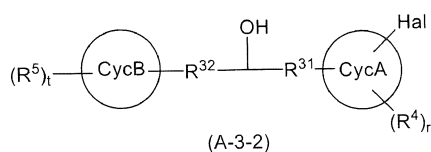
Trong sơ đồ phản ứng 3, phản ứng 3-1 có thể đạt được bằng cách để hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1a) và hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát

(A-3-1b) trải qua phản ứng sulfonamid hóa. Phản ứng sulfonamid hóa được biết, và có thể đạt được bằng cách, ví dụ, thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ (ví dụ ethyl axetat, isopropyl axetat, benzen, toluen, xylen, heptan, xyclohexan, THF, dioxan, dimetoxetan, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoxit, DMF, N,N-dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidinon, metylen clorua, cloform, axeton, axetonitril, dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) hoặc dưới các điều kiện không có dung môi, trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của bazơ (ví dụ diisopropyletylamin, pyridin, trietylamin, dimetylaniline, natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri phosphat, kali phosphat) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của chất xúc tác (ví dụ 4-dimetylaminopyridin) từ 0 đến 120°C.

Trong sơ đồ phản ứng 3, phản ứng 3-2 có thể được thực hiện bằng cách để hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1c) và hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1d) trải qua phản ứng ankyl hóa hoặc bằng cách để hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1c) và hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-1e) trải qua phản ứng Mitsunobu. Phản ứng ankyl hóa được biết, và có thể đạt được bằng cách, ví dụ, thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ (ví dụ DMF, dimetylsulfoxit, cloform, diclometan, dietyl ete, THF, metyl tert-butyl ete, axetonitril, nước, dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) trong sự xuất hiện của bazơ (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, bari hydroxit, canxi hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydrua, lithi bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit) ở 0 đến 100°C. Phản ứng Mitsunobu được biết, và có thể đạt được bằng cách, ví dụ, thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ (ví dụ diclometan, dietyl ete, THF, axetonitril, benzen, toluen) trong sự xuất hiện của hợp chất azo (ví dụ dietyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, 1,1'-(azodicacbonyl)-dipiperidin, 1,1'-azobis(N,N-dimetylformamid)) và hợp chất phosphin (ví dụ triphenylphosphin, tributylphosphin, trimetylphosphin, triphenylphosphin được mang trên polyme) ở từ 0 đến 80°C.

Giữa các hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3) trong các sơ đồ phản ứng 1 và 2, hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-2):

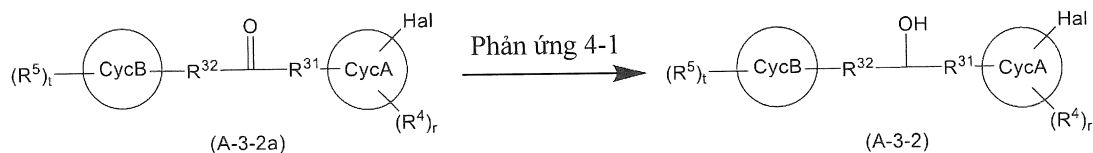
Biểu thức hóa học 41



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên) có thể được tạo ra bằng phương pháp được biểu diễn trong sơ đồ phản ứng 4 dưới đây.

Biểu thức hóa học 42

Sơ đồ phản ứng 4



(trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được đề cập ở trên.)

Trong sơ đồ phản ứng 4, phản ứng 4-1 có thể đạt được bởi, ví dụ, phản ứng hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-3-2a) trong dung môi hữu cơ (ví dụ THF, dimetoxetan, toluen, diclometan, dietyl ete, dioxan, metanol) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của xeri clorua mà sử dụng chất khử (ví dụ natri borohydrua, kẽm bodohydrua) ở -20 đến 50°C. Trong trường hợp trong đó được dự định để tạo ra chỉ một đồng phân lập thể có tính chọn lọc, phản ứng được thực hiện mà sử dụng chất khử bất đối xứng (ví dụ clodiisopinocampheylboran) hoặc sự kết hợp của chất phụ trợ bất đối xứng và chất khử (ví dụ (R)-2-metyl-CBS-oxazaborolidin và phức hợp borohydrua-THF hoặc phức hợp dimetyl sulfua boran, (S)-(-)-binaphthol và lithi aluminum hydrua) ở nhiệt độ -100 đến 50°C.

Trong sơ đồ phản ứng 1, 2, 3 hoặc 4, trong trường hợp trong đó nhóm bảo vệ xuất hiện trong hợp chất được biểu diễn bằng mỗi trong các công thức tổng quát, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện như là được yêu cầu. Phản ứng khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ được biết và có thể được thực hiện bằng các phương pháp dưới đây. Ví dụ, (1) phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm, (2) phản ứng khử bảo vệ trong điều kiện axit, (3) phản ứng khử bảo vệ bằng phản ứng thủy phân, (4) phản ứng khử bảo vệ nhóm silyl, (5) phản ứng khử bảo vệ mà sử dụng kim loại, và (6) phản ứng khử bảo vệ mà sử dụng phức hợp kim loại có thể được đề cập.

Phương pháp này sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

(1) Phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol, THF, dioxan) mà sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit), hydroxit của kim loại kiềm thổ (ví dụ bari hydroxit, canxi hydroxit), cacbonat (ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat) hoặc dung dịch nước của nó hoặc hỗn hợp của nó ở 0 đến 40°C.

(2) Phản ứng khử bảo vệ trong điều kiện axit có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ diclometan, cloform, dioxan, etyl axetat, metanol, isopropyl alcohol, THF,

anisolet) trong axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, trifloaxit axetic, metansulfonic axit, p-tosic axit) hoặc axit vô cơ (ví dụ axit hydrocloric, axit sulfuric) hoặc hỗn hợp của nó (ví dụ hydro bromua/axit axetic) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của 2,2,2-trifloetanol từ 0 đến 100°C.

(3) Phản ứng khử bảo vệ bằng phản ứng thủy phân có thể được thực hiện, ví dụ, (ví dụ dung môi dạng ete (ví dụ THF, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete), dung môi dạng rượu (ví dụ metanol, etanol), dung môi dạng benzen (ví dụ benzen, toluen), dung môi dạng xeton (ví dụ axeton, metyl etyl xeton), dung môi dạng nitrile (ví dụ axetonitril), dung môi dạng amit (ví dụ DMF), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp mà bao gồm hai hoặc nhiều hơn các dung môi này) trong sự xuất hiện của chất xúc tác (ví dụ paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit-cacbon, platinum oxit, raney nickel) dưới áp suất hydro dưới áp suất môi trường xung quanh hoặc dưới áp suất hoặc trong sự xuất hiện của amoni format từ 0 đến 200°C.

(4) Phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ hòa tan trong nước (ví dụ THF, axetonitril) mà sử dụng tetrabutylamoni florua từ 0 đến 40°C. Ngược lại, phản ứng khử bảo vệ cũng có thể được thực hiện, ví dụ, trong axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, trifloaxit axetic, metansulfonic axit, p-tosic axit) hoặc axit vô cơ (ví dụ axit hydrocloric, axit sulfuric) hoặc hỗn hợp của nó (ví dụ hydro bromua/axit axetic) ở -10 đến 100°C.

(5) Phản ứng khử bảo vệ mà sử dụng kim loại có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi axit (ví dụ dung dịch hỗn hợp của axit axetic, dung dịch đệm mà có giá trị pH 4,2 đến 7,2 hoặc dung dịch của nó với dung môi hữu cơ như là THF) trong sự xuất hiện của bột kẽm ở từ 0 đến 40°C tùy ý trong khi áp dụng sóng siêu âm.

(6) Phản ứng khử bảo vệ mà sử dụng phức hợp kim loại có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ diclometan, DMF, THF, etyl axetat, axetonitril, dioxan, etanol), nước hoặc dung môi hỗn hợp của nó trong sự xuất hiện của chất bẫy (ví dụ tributyltin hydrua, trietylsilan, dimedon, morpholin, dietylamin, pyrrolidin), axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, axit fomic, 2-etyl hexanoic axit) and/hoặc muối axit hữu cơ (ví dụ natri 2-etylhexanoat, kali 2-etylhexanoat) trong sự xuất hiện hoặc vắng mặt của chất dạng phosphin (ví dụ triphenylphosphin) mà sử dụng phức hợp kim loại (ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II), paladi axetat (II), clotris (triphenylphosphin) rhodium (I)) ở từ 0 đến 40°C.

Thêm vào đó đối với các phương pháp được đề cập nêu trên, phản ứng khử bảo vệ cũng có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, phương pháp được mô tả trong T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

Các ví dụ của nhóm bảo vệ hoặc nhóm hydroxyl gồm nhóm methyl, nhóm trityl, nhóm metoxymethyl (MOM), nhóm 1-etoxyetyl (EE), nhóm metoxyetoxymetyl (MEM), nhóm 2-tetrahydropyranyl (THP), nhóm trimetylsilyl (TMS), nhóm trietylsilyl (TES), nhóm t-butyltrimetylsilyl (TBDMS), nhóm t-butylbiphenylsilyl (TBDPS), nhóm acetyl (Ac), nhóm pivaloyl, nhóm benzoyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), và nhóm 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc).

Các ví dụ của nhóm bảo vệ đối với nhóm amino gồm nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 1-methyl-1-(4-biphenyl)etoxycarbonyl (Bpoc), nhóm trifloacetyl, nhóm 9-fluorenylmetyloxycarbonyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm benzyloxymetyl (BOM), nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM).

Thêm vào đó đối với các nhóm bảo vệ được đề cập trên, nhóm bảo vệ hoặc nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino không được giới hạn cụ thể, cũng như nhóm bảo vệ có thể được tách ra một cách dễ dàng và có tính chọn lọc. Ví dụ, các nhóm bảo vệ được đề cập trong T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 có thể được sử dụng.

Ở mỗi trong các phản ứng được đề cập trong bản mô tả, hợp chất được sử dụng như là nguyên liệu thô ban đầu, ví dụ hợp chất được biểu diễn bằng công thức tổng quát (A-1), (A-3), (A-3-1a) và (A-3-1b), được biết hoặc có thể được tạo ra một cách dễ dàng bằng phương pháp đã biết.

Ở mỗi trong các phản ứng được đề cập trong bản mô tả, phản ứng gồm làm nóng có thể được thực hiện mà sử dụng sự nhúng trong nước, sự nhúng trong dầu, sự nhúng trong cát hoặc trong lò vi sóng, rõ ràng đối với người có trình độ hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ở mỗi trong các phản ứng được đề cập trong bản mô tả, chất được mang trên pha rắn có thể được mang trên polyme có khối lượng phân tử cao (ví dụ polystyren, polyacrylamit, polypropylen, polyetylen glycol) có thể cũng được sử dụng một cách phù hợp.

Ở mỗi trong các phản ứng được đề cập trong bản mô tả, sản phẩm của phản ứng có thể được tinh sạch bằng các phương tiện tinh sạch thông thường, như là sự chưng cất dưới áp suất môi trường xung quanh hoặc dưới áp suất giảm, sắc ký lỏng hiệu năng cao mà sử dụng silica gel hoặc magie silicat, sắc ký lớp mỏng, nhựa trao đổi ion, nhựa tinh luyện, sắc ký cột, sự rửa sự kết tinh lại. Sự tinh sạch có thể thực hiện ở mỗi phản ứng, hoặc có thể thực hiện sau khi hoàn thành một vài phản ứng.

Độ độc

Độ độc của hợp chất theo sáng chế là đủ thấp, và do đó có thể được sử dụng như là thuốc chữa bệnh an toàn.

Các ứng dụng đối với thuốc chữa bệnh

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh.

Trong một phương án, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh có tính bền vững ưu việt.

Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu ích đối với, ví dụ, xử lý bệnh liên quan với bệnh lý thần kinh.

Theo sáng chế, một ví dụ về hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh là hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh thông qua tế bào thần kinh đệm (ví dụ tiểu thần kinh đệm, tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm ít gai, tế bào màng não thất, tế bào Schwann, tế bào vệ tinh). Một ví dụ về hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh thông qua tế bào thần kinh đệm là hoạt tính thúc đẩy sự myelin hóa tế bào Schwann.

Theo sáng chế, bệnh lý thần kinh gồm bệnh lý thần kinh ngoại biên và bệnh lý thần kinh trung tâm. Các ví dụ của bệnh liên kết với bệnh lý thần kinh ngoại biên gồm bệnh lý thần kinh do đái tháo đường, bệnh lý thần kinh ngoại biên do trao đổi chất liên kết với u rên huyết, bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với thiếu vitamin B, bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với bệnh lây nhiễm như là bệnh bạch hầu, ngộ độc thực phẩm thịt, vi rút herpes (herpes zoster), bệnh lý thần kinh ngoại biên do thuốc liên kết với việc dùng phenytoin mà là chất chống co giật, chất kháng khuẩn (ví dụ cloramphenicol, nitrofurantoin, thuốc dạng sulfonamid), thuốc hóa trị liệu (taxan-bazơ: paclitaxel, docetaxel, v.v., chế phẩm platin: oxaliplatin, cisplatin, carboplatin, nedaplatin, v.v., vinca alkaloid-bazơ: vinblastin, vincristin, vindesin, v.v.) hoặc chất an thần (ví dụ barbitat, hexobarbitat), viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, hội chứng Guillain-Barre, bệnh lý thần kinh do bị kẹt (ví dụ hội chứng ống cổ tay, hội chứng lồng thoát ngực, hội chứng chèn ép thần kinh trụ ở khuỷu tay, hội chứng cơ hình lê, hội chứng ống cổ chân, bệnh lý thần kinh do bị kẹt dây thần kinh mác chung), bệnh lý thần kinh ngoại biên miễn dịch như là bệnh lý thần kinh vận động đa ổ, bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với bệnh dị ứng như viêm quanh động mạch nút, viêm mạch dị ứng và bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lý thần kinh ngoại biên độc liên kết với sự nuốt phải kim loại nặng như là chì, thủy ngân, asen và Tali, dung môi hữu cơ như là chất pha loãng, chất diệt côn trùng gốc photpho hữu cơ, chất độc hại như là tri-ortho-cresyl phosphat (TOCP) hoặc rượu, bệnh lý thần kinh ngoại biên được gây ra bởi sự chèn ép thần kinh bởi ung thư, và bệnh lý thần kinh ngoại biên liên kết với bệnh di truyền (ví dụ sự suy giảm hoạt động của tuyến giáp, suy thận, Bệnh Charcot-Marie-Tooth, Bệnh Refsum, bệnh rối loạn chuyển hóa bệnh porphyrin, bệnh Fabry, bệnh lý thần kinh di truyền tới áp lực tê liệt).

Các ví dụ của bệnh liên kết với bệnh lý thần kinh trung tâm gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng mất trí nhớ với thể Lewy, bệnh sa sút trí tuệ, liệt trên nhân tiền triển, Bệnh thoái hoá vỏ não hạch đáy, Bệnh Huntington, loạn trương lực, bệnh do Prion, bệnh teo đa hệ thống, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối, bệnh teo cơ tủy, chứng liệt cơ, bệnh rối loạn ngủ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm tủy sống-thần kinh thị giác, bệnh xơ cứng đồng tâm, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, xơ cứng bì khu trú viêm, bệnh viêm toàn não xơ cứng bán cấp, bệnh lý thần kinh nhiễm như là bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, bệnh lý thần kinh độc hại/chuyển hóa như là bệnh não thiếu máu do thiếu oxy và sự phân hủy myelin của cầu trung tâm, và bệnh lý thần kinh ngoại biên như là Bệnh Binswanger.

Theo sáng chế, một ví dụ để ngăn ngừa và/hoặc xử lý bệnh lý thần kinh ngoại biên là sự ngăn ngừa và/hoặc xử lý đau thần kinh ngoại vi.

Đối với thuốc kết hợp mà bao gồm hợp chất theo sáng chế và thuốc khác, thuốc kết hợp có thể được dùng ở dạng chế phẩm pha trộn trong đó các thành phần được pha trộn ở chế phẩm dạng đơn, hoặc thuốc của chúng có thể được điều chế riêng lẻ và được dùng. Trong trường hợp trong đó các thuốc được điều chế riêng lẻ và được dùng, việc dùng gồm việc dùng ngẫu nhiên và việc dùng với thời gian khác nhau. Trong trường hợp việc dùng với thời gian khác nhau, có thể dùng hợp chất theo sáng chế trước tiên và dùng thuốc khác sau, hoặc dùng thuốc khác trước tiên và dùng hợp chất theo sáng chế sau. Phương pháp đối với việc dùng của hợp chất theo sáng chế và phương pháp đối với việc dùng thuốc khác có thể giống hoặc khác nhau.

Bệnh trên đó thuốc kết hợp có thể chèn tác động phòng và/hoặc chữa trị của nó không được giới hạn cụ thể, và bất cứ bệnh nào có thể được dùng cũng như tác động phòng và/hoặc chữa trị của hợp chất theo sáng chế có thể bổ sung và tăng cường chống lại bệnh.

Các ví dụ của thuốc khác để bổ sung và hoặc tăng cường tác động phòng và/hoặc chữa trị của hợp chất theo sáng chế chống lại bệnh liên kết với bệnh lý thần kinh gồm thuốc ức chế andoza reductaza, vitamin và thuốc bảo vệ não. Ví dụ của thuốc ức chế andoza reductaza là epalrestat. Ví dụ của vitamin là mecobalamin. Ví dụ của thuốc bảo vệ não là edaravon.

Thuốc kèm theo được sử dụng trong sự kết hợp với hợp chất theo sáng chế gồm các thuốc mà có thể được tìm ra đến tận bây giờ cũng như các thuốc mà được phát hiện trong tương lai.

Nói chung, hợp chất theo sáng chế được dùng một cách hệ thống hoặc tại chỗ ở dạng bào chế uống hoặc tiêm. Các ví dụ của chế phẩm dạng uống gồm chế phẩm lỏng đối với việc sử dụng ở trong (ví dụ dịch chiết rượu, si rô, chế phẩm gốc nước được dùng, dịch huyền phù,

nhũ tương) và chế phẩm dạng rắn đối với việc sử dụng ở trong (ví dụ viên nén (gồm viên nén dùng dưới lưỡi và viên nén được làm tan trong miệng), viên thuốc, viên nang (gồm viên nang cứng, viên nang mềm, viên nang gelatin và viên nang nhỏ), thuốc dạng bột, thuốc dạng hạt, thuốc ngậm). Các ví dụ của chế phẩm tiêm gồm chế phẩm lỏng (ví dụ chế phẩm tiêm (gồm tiêm nội nhãn, tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong phúc mạc, truyền nhỏ giọt), thuốc nhỏ mắt (gồm thuốc nhỏ mắt gốc nước (ví dụ dung dịch nhỏ mắt gốc nước, dạng huyền phù nhỏ mắt gốc nước, dung dịch nhỏ mắt dạng nhót, dung dịch nhỏ mắt dạng hòa tan), thuốc nhỏ mắt không phải gốc nước (ví dụ dung dịch nhỏ mắt không phải gốc nước, dạng huyền phù nhỏ mắt không phải gốc nước)), chế phẩm bên ngoài (gồm thuốc mỡ (ví dụ thuốc mỡ tra mắt)), thuốc nhỏ tai. Các chế phẩm này có thể là các chế phẩm được kiểm soát làm thoát hơi như là các chế phẩm thoát hơi nhanh và các chế phẩm thoát hơi bền. Các chế phẩm này có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết, như là các phương pháp được mô tả trong được điển Nhật Bản.

Chế phẩm lỏng đối với việc sử dụng ở trong mà được sử dụng như là chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được tạo ra bằng, ví dụ, hòa tan, dạng huyền phù hoặc nhũ tương hóa thành phần hoạt hóa trong tác nhân hòa tan thường được sử dụng (ví dụ nước được lọc, etanol, dung dịch hỗn hợp của nó). Chế phẩm lỏng có thể còn chứa tác nhân làm ướt, tác nhân dạng huyền phù, tác nhân nhũ tương hóa, tác nhân làm ngọt, tác nhân tạo hương, tác nhân tạo mùi thơm, tác nhân bảo quản, tác nhân đệm và tác nhân tương tự.

Chế phẩm dạng rắn đối với việc sử dụng ở trong mà được sử dụng như là chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được làm thành công thức phù hợp với phương pháp thông thường bằng cách, ví dụ, trộn thành phần hoạt hóa với tá dược lỏng (ví dụ lactoza, manitol, glucoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột), chất liên kết (ví dụ hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, magie aluminometasilicat), tác nhân phân hủy (ví dụ canxi carboxymetyl xenluloza), tác nhân bôi trơn (ví dụ magie stearat), tác nhân ổn định, tác nhân hỗ trợ phân hủy (axit glutamic, axit aspartic) và tương tự. Nếu cần, chế phẩm dạng rắn có thể được phủ với tác nhân phủ (ví dụ đường trắng, gelatin, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phthalat) hoặc có thể được phủ với hai hoặc nhiều hơn các lớp.

Chế phẩm bên ngoài mà được sử dụng như là chế phẩm ngoài da có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết hoặc bằng cách sử dụng công thức thường được sử dụng. Ví dụ, thuốc mỡ có thể được tạo ra bằng nghiền thành bột hoặc làm chảy thành phần hoạt hóa trong tác nhân cơ bản. Tác nhân cơ bản trong thuốc mỡ có thể được chọn từ các nguyên liệu được sử dụng đã biết hoặc thông thường. Ví dụ, một hoặc hai hoặc nhiều hơn các thành phần được chọn từ axit béo cao hơn hoặc axit béo cao hơn este (ví dụ axit adipic, axit myristic, axit palmitic,

axit stearic, axit oleic, este axit adipic, este axit myristic, este axit palmitic, este axit stearic, este axit oleic), sáp (ví dụ sáp ong, sáp mỡ cá voi, sáp ceresin), chất hoạt động bề mặt (ví dụ polyoxyetylen alkyl ete phosphat este), rượu cao hơn, (ví dụ cetanol, rượu stearyl, rượu cetostearyl), dầu silicon (ví dụ dimethylpolysiloxan), hydrocacbon (ví dụ petrolatum ưa nước, mỡ trắng, lanolin tinh khiết, paraffin lỏng), glycol (ví dụ etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol, macrogol), dầu thực vật (ví dụ dầu thầu dầu, dầu ô liu, dầu mè, dầu nhựa thông), dầu động vật (ví dụ dầu chồn, dầu lòng đỏ trứng, squalan, squalen), nước, chất hoạt hóa hấp thụ và tác nhân chống phát ban được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp. Thuốc mỡ có thể còn chứa tác nhân giữ ẩm, tác nhân bảo quản, tác nhân ổn định, tác nhân chống oxy hóa, tác nhân tạo mùi thơm và tác nhân tương tự.

Thuốc tiêm mà được sử dụng như là chế phẩm ngoài da gồm chế phẩm rắn được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung dịch, dịch huyền phù, nhũ tương hoặc dung môi để sử dụng rộng rãi, khi sử dụng. Thuốc tiêm mà được sử dụng trong dạng được điều chế bằng cách, ví dụ, hòa tan, dạng huyền phù hoặc nhũ tương hóa thành phần hoạt hóa trong dung môi. Các ví dụ của dung môi được sử dụng gồm nước cất đối với việc sử dụng thuốc tiêm, nước muối sinh lý, dầu thực vật, rượu như là propylen glycol, polyetylen glycol và etanol, và dạng kết hợp của nó. Thuốc tiêm có thể còn chứa tác nhân ổn định, tác nhân hỗ trợ phân hủy (ví dụ axit glutamic, axit aspartic, polysorbat 80 (thương hiệu đã được đăng ký)), tác nhân dạng huyền phù, tác nhân nhũ tương hóa, tác nhân giảm đau, tác nhân đệm, tác nhân bảo quản và tác nhân tương tự. Thuốc tiêm được khử trùng ở bước cuối cùng, hoặc được tạo ra bằng phương pháp hoạt động không có mầm bệnh. Ngược lại, cũng có thể tạo ra chế phẩm dạng rắn không có mầm bệnh, ví dụ sản phẩm đông khô, thuốc tiêm và hòa tan chế phẩm dạng rắn trong nước cất được tinh sạch hoặc không có mầm bệnh đối với thuốc tiêm hoặc dung môi khác trước khi sử dụng.

Để áp dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thuốc khác đối với các mục đích được đề cập nêu trên, hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc kết hợp thường được dùng một cách hệ thống hoặc tại chỗ ở dạng bào chế uống hoặc tiêm. Lượng dùng có thể khác nhau phụ thuộc vào độ tuổi, trọng lượng cơ thể, các điều kiện lâm sàng, các tác dụng điều trị, các phương pháp dùng, khoảng thời gian điều trị và tương tự, và thường được dùng qua đường miệng ở dạng liều đơn hoặc trong một số các liều được chia hàng ngày ở liều đơn từ 1 ng đến 1000 mg mỗi liều trên mỗi người lớn hoặc được dùng qua đường tiêm ở dạng liều đơn hoặc trong một số các liều được chia hàng ngày ở lượng dùng 0,1 ng đến 10 mg mỗi liều trên mỗi người lớn, hoặc được dùng qua đường tĩnh mạch ở cách thức bền vững khoảng 1 đến 24 giờ hàng ngày cho mỗi người lớn. Như được đề cập ở trên, lượng dùng khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau. Do đó, việc dùng ở lượng dùng nhỏ hơn lượng dùng được đề

cập nêu trên có thể đủ, hoặc việc dùng trong lượng dùng lớn hơn được đề cập nêu trên có thể được cần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết với tham chiếu tới các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không được giới hạn bởi các ví dụ này.

Dung môi được nói đến ở phần đề cập đến sự phân tách sắc ký hoặc được biểu diễn trong dấu ngoặc trong dữ liệu TLC là dung môi rửa giải hoặc dung môi phát triển được sử dụng, trong đó tỷ lệ được biểu hiện bằng thể tích.

Các điều kiện được dùng trong các phân tích LC/MS trong các ví dụ theo sau được biểu diễn dưới đây. Cột: YMC Triart C18, 2,0 mm × 30 mm, 1,9 μm; tốc độ dòng chảy: 1,0 mL/phút; nhiệt độ: 30°C; pha động A: 0,1% dung dịch TFA nước; pha động B: 0,1% Dung dịch TFA axetonitril; gradien (tỷ lệ (pha động A): (pha động B)): 0 đến 0,10 phút (95 : 5), 0,10 đến 1,20 phút (95 : 5 đến 5 : 95), 1,20 đến 1,50 phút (5 : 95).

Chất được hiển thị trong ngoặc đơn trong dữ liệu NMR là dung môi được sử dụng để đo lường.

Mỗi trong các hợp chất được sử dụng trong bản mô tả được đặt tên mà sử dụng chương trình máy tính “ACD/tên” (thương hiệu đã được đăng ký) được sản xuất bởi Advanced Chemistry Development (thường được đặt tên phù hợp với quy tắc danh pháp IUPAC) hoặc được đặt tên phù hợp với phương pháp danh pháp IUPAC.

Ví dụ 1: Isopropyl 3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Axit sulfuric (0,26 mL) được bổ sung vào dung dịch 3,4-dihydrocoumarin (50,0 g) trong rượu isopropyl (500 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được hòa tan với ethyl axetat. Dung dịch được rửa với dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa, nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfate, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (73.2 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20, 2,66-2,70, 2,87-2,91, 4,95-5,08, 6,86-6,91, 7,06-7,15, 7,35.

Ví dụ 2: Isopropyl 3-(2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)etoxy)phenyl)propanoat

Kali phosphat (2,85 g) được bổ sung vào dung dịch hợp chất produced trong ví dụ 1 (2,00 g) và 2-(2-brometyl)-1,3-dioxan (2,43 g) trong DMF (4 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào axit hydrocloric 1 M, và dung dịch

thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 95 : 5 $\rightarrow$ 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (2,73 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,57 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 3: Isopropyl 3-(2-(3-oxopropoxy)phenyl)propanoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2 (500 mg) và lutidin (0,40 mL) trong diclometan (1,5 mL) được làm lạnh đến -15°C , và trimetylsilyltriflometansulfonat (0,42 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C khoảng 2 giờ. Đá (10 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 15 phút. Nước và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch, dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 20 giờ, hỗn hợp phản ứng thu được được đổ vào axit hydrocloric 1 M và etyl axetat, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (443 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20, 2,50-2,55, 2,93-2,96, 4,33, 4,98, 6,85-6,92, 7,14-7,19, 9,90.

Ví dụ 4: Isopropyl 3-(2-((3-hydroxy-5-(trimetylsilyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Dung dịch của trimetylsilylacetylen (5,0 mL) trong THF (70 mL) được làm lạnh đến -70°C , sau đó n-butyllithi (1,6 M dung dịch hexan, 20 mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C khoảng 30 phút. Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3 (7,15 g) trong THF (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và dung dịch thu được sau đó được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan: etyl axetat = 95 : 5 $\rightarrow$ 7 : 3). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,8 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,17, 1,19, 2,22-2,33, 2,56, 2,87-2,98, 4,09-4,23, 4,70, 3,60-4,93-5,03, 6,86-6,91, 7,14-7,18,

Ví dụ 5: Isopropyl 3-(2-((3-hydroxypent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4 (6,89 g) trong THF (38 mL) được làm lạnh đến 0°C, và tetrabutylamoni florua (được viết tắt như là “TBAF”, ở đây) (Dung dịch THF 1,0-M, 7,3 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C khoảng 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào axit hydrocloric 1 M, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 95 : 5 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (5,06 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19, 2,20-2,26, 2,43, 2,50-2,59, 2,87-2,96, 4,08-4,26, 4,74, 4,99, 6,86-6,91, 7,14-7,21,

Ví dụ 6: Isopropyl (R)-3-(2-((3-hydroxypent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Vinyl axetat (4 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5 (1,2 g) trong heptan (24 mL). CHIRAZYME L-5 CA (tên thương mại) (0,4 g) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 45°C khoảng 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 95 : 5 → 1 : 1) để tạo ra hợp chất chuẩn (0,54 g, > 99%ee) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây. Hợp chất do đó được tạo ra được phân tích bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao (Cột được sử dụng: Daicel Corporation, CHIRALPAK-IB (4,6 mm × 250 mm), pha động: hexan : 2-propanol = 95 : 5, tốc độ dòng chảy: 1 mL/phút, bước sóng: 254 nm, Nhiệt độ cột: 40°C). Kết quả là, thời gian duy trì là 10,6 phút.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19, 2,20-2,26, 2,41, 2,50-2,59, 2,90-2,96, 4,08-4,26, 4,74, 4,99, 6,86-6,91, 7,14-7,21.

Ví dụ 7: Isopropyl (R)-3-(2-((3-((trimethylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-yl)oxy) phenyl) propanoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 6 (500 mg) trong DMF (3,4 mL) được làm lạnh đến 0°C, và clotrimetylsilan (0,24 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 100 : 0 → 9 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (600 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,17, 1,21, 2,18, 2,43, 2,54-2,59, 2,90-2,95, 4,06-4,15, 4,67, 4,99, 6,83-6,89, 7,14-7,20.

Ví dụ 8: Isopropyl (R,E)-3-(2-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (2,09 g) và 4-dimethylaminoaxit benzoic (53,9 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7 (2,45 g) trong heptan (6 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C khoảng 13 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc sau đó. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 20 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,45 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,14.

Ví dụ 9: N-(3-Bromphenyl)benzensulfonamit

Pyridin (0,95 mL), N,N-dimethylaminopyridin (được viết tắt như là “DMAP”, ở đây) (72,4 mg) và benzensulfonyl clorua (1,10 g) được bổ sung vào dung dịch 3-bromanilin (1,02 g) trong diclometan (20 mL) ở 0°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và lượng dư thu được sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,96 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98.

Ví dụ 10: Propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-en-1-yl]phenyl]propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 9 (1,18 g), clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi (II) (Số đăng ký CAS: 1310584-14-5) (0,30 g) và dung dịch trikali phosphat 2-M nước (5,7 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 8 (2,00 g) trong THF (18 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C khoảng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. TBAF (1,0 M dung dịch THF, 6,3 mL) được bổ sung vào dung dịch của lượng dư thu được trong THF (6 mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl

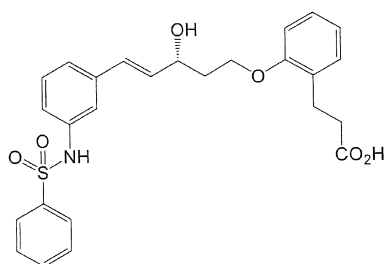
axetat = 9 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,41 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21, 2,05-2,17, 2,21, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,11-4,19, 4,62, 5,02, 6,25, 6,55, 6,72, 6,85-6,91, 6,99, 7,09-7,22, 7,41-7,45, 7,53, 7,75-7,78.

Ví dụ 11: axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 43



Dung dịch lithi hydroxit nước 1 M (5 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 10 (680 mg) trong THF (5 mL) và metanol (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 30°C khoảng 18 giờ. Axit hydrochloric 1 M được bổ sung vào dung dịch để lọc dung dịch axitic, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (600 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,05-2,10, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,17, 4,51-4,56, 6,24, 6,53, 6,86, 6,93, 6,98, 7,12-7,20, 7,45-7,50, 7,56, 7,75-7,78.

Các ví dụ 12(1) đến (13)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 10, tương ứng với các hợp chất halogenua. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

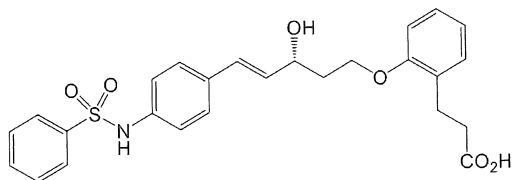
Ví dụ 12(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-(3-Benzamidophenyl)-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,10-2,15, 2,59-2,63, 2,93-2,97, 4,13, 4,21, 4,60, 6,39, 6,67, 6,86, 6,95, 7,16, 7,24, 7,33, 7,52-7,63, 7,81, 7,95-7,97,

Ví dụ 12(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[4-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 44



Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,92;

MS (ESI, Pos.): 464 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 12(3): axit 3-[2-[(E,3R)-5-(4-Benzamidophenyl)-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,10-2,14, 2,58-2,63, 2,93-2,97, 4,13, 4,20, 4,58, 6,32, 6,64, 6,86, 6,95, 7,15-7,20, 7,44-7,55, 7,60, 7,67-7,71, 7,93-7,97,

Ví dụ 12(4): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[2-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

MS (ESI, Pos.): 464 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 12(5): axit 3-[2-[(E,3R)-5-(2-Benzamidophenyl)-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,89;

MS (ESI, Pos.): 428 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 12(6): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,85;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,05-2,10, 2,57-2,61, 2,92-2,95, 4,10, 4,17, 4,33, 4,52, 6,19, 6,49-6,56, 6,69-6,71, 6,85, 6,93, 7,04, 7,15-7,24, 7,29-7,33, 7,37-7,39.

Ví dụ 12(7): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(phenylsulfamoyl)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

MS (ESI, Pos.): 464 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 12(8): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(phenylcarbamoyl)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

MS (ESI, Pos.): 428 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 12(9): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(1-hydroxy-2-phenyletyl) phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,08-2,13, 2,58-2,62, 2,93-2,98, 3,06, 4,11, 4,19, 4,56, 4,84, 6,27, 6,62, 6,86, 6,94, 7,10-7,31.

Ví dụ 12(10): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamidometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

MS (ESI, Pos.): 478 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 12(11): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[2-(Benzensulfonamidometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,99-2,07, 2,11-2,19, 2,68-2,72, 2,95-3,08, 4,12-4,26, 4,73-4,78, 6,12, 6,59, 6,86-6,92, 7,04-7,11, 7,16-7,23, 7,33-7,38, 7,44-7,48, 7,64-7,67,

Ví dụ 12(12): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[1-(Benzensulfonyl)-2-metylindol-4-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

MS (ESI, Pos.): 502 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 12(13): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(2-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl) phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

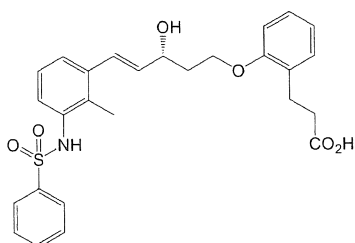
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,10-2,15, 2,65-2,68, 2,94-3,14, 4,12-4,22, 4,62, 6,28, 6,64, 6,86-6,91, 7,00-7,02, 7,15-7,28, 7,44.

Các ví dụ 13(1) đến (19)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 9 $\rightarrow$ ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 3-bromanilin được sử dụng trong ví dụ 9, tương ứng với các hợp chất amin. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 13(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)-2-metylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 45



Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,96, 2,07-2,12, 2,56-2,60, 2,90-2,94, 4,10, 4,18, 4,57, 6,12, 6,78, 6,84-6,93, 7,04, 7,15-7,20, 7,36, 7,47-7,51, 7,60, 7,65-7,67,

Ví dụ 13(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[5-(Benzensulfonamido)-2-metylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,05-2,11, 2,19, 2,56-2,60, 2,91-2,95, 4,09, 4,19, 4,56, 6,01, 6,76, 6,84-6,94, 6,99, 7,12-7,20, 7,44-7,48, 7,56, 7,73-7,75.

Ví dụ 13(3): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-5-metylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,93-1,98, 2,12, 2,45-2,49, 2,79-2,83, 3,98, 4,05, 4,41, 6,09, 6,37, 6,69, 6,74, 6,80-6,83, 7,03-7,08, 7,34-7,38, 7,44, 7,63-7,66.

Ví dụ 13(4): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-metylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,89-1,97, 1,91, 2,46-2,50, 2,81-2,84, 3,98, 4,06, 4,40, 5,98, 6,37, 6,75, 6,83, 6,90, 6,97, 7,04-7,09, 7,34-7,38, 7,46, 7,56-7,58.

Ví dụ 13(5): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-2-flophenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,03-2,09, 2,55-2,59, 2,89-2,93, 4,09, 4,16, 4,53, 6,36, 6,63, 6,86, 6,92, 7,06, 7,15-7,19, 7,30-7,37, 7,45-7,49, 7,57, 7,75-7,77,

Ví dụ 13(6): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[5-(Benzensulfonamido)-2-flophenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,90-2,01, 2,45-2,49, 2,79-2,83, 3,99, 4,07, 4,43, 6,17, 6,56, 6,75, 6,81-6,88, 7,03-7,09, 7,34-7,38, 7,45, 7,60-7,63.

Ví dụ 13(7): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-5-flophenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,92-1,98, 2,44-2,48, 2,78-2,82, 3,98, 4,06, 4,42, 6,17, 6,39, 6,68, 6,70-6,82, 7,03-7,08, 7,37-7,41, 7,47, 7,68-7,71.

Ví dụ 13(8): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-flophenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,92;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,95-2,00, 2,45-2,49, 2,81-2,84, 4,00, 4,07, 4,44, 6,10, 6,45, 6,75, 6,81-6,86, 7,04-7,10, 7,34-7,39, 7,47, 7,64-7,66.

Ví dụ 13(9): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-2-(triflometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,94-2,00, 2,43-2,47, 2,78-2,82, 3,99, 4,06, 4,45, 6,08, 6,74, 6,79-6,85, 7,03-7,10, 7,32-7,43, 7,50, 7,58-7,60.

Ví dụ 13(10) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[5-(Benzensulfonamido)-2-(triflometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,94-2,00, 2,43-2,47, 2,79-2,83, 3,99, 4,07, 4,47, 6,09, 6,73-6,82, 7,04-7,08, 7,27, 7,38-7,42, 7,48, 7,73-7,76.

Ví dụ 13(11): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-5-(triflometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,91-2,03, 2,42-2,46, 2,79-2,83, 3,99, 4,07, 4,46, 6,25,6,49, 6,74, 6,81, 7,03-7,07, 7,16, 7,22-7,26, 7,37-7,41, 7,47, 7,67-7,70.

Ví dụ 13(12): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-(triflometyl)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,94-2,00, 2,46-2,50, 2,80-2,84, 4,00, 4,08, 4,46, 6,19, 6,49, 6,76, 6,84, 7,05-7,10, 7,24, 7,28, 7,39-7,52, 7,67-7,70.

Ví dụ 13(13): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[6-(Benzensulfonamido)pyridin-2-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,85;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,92-2,00, 2,45-2,49, 2,79-2,83, 3,96-4,10, 4,47, 6,42, 6,64, 6,75, 6,79-6,83, 6,88, 7,03-7,08, 7,36-7,49, 7,85-7,88.

Ví dụ 13(14): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[1-(Benzensulfonyl)-2,3-dihydroindol-6-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,11-2,16, 2,59-2,63, 2,82-2,86, 2,94-2,98, 3,94-3,98, 4,14, 4,22, 4,60, 6,34, 6,66, 6,87, 6,96, 7,05-7,09, 7,16-7,21, 7,48-7,52, 7,63, 7,66, 7,78-7,81.

Ví dụ 13(15): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[1-(Benzensulfonyl)-2,3-dihydroindol-4-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,04-2,09, 2,51-2,55, 2,70-2,89, 3,89-3,96, 4,08, 4,14, 4,53, 6,23, 6,50, 6,83, 6,90, 7,08-7,19, 7,48-7,53, 7,63, 7,78-7,81.

Ví dụ 13(16): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[2-(Benzensulfonyl)-1,3-dihydroisoindol-5-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,06-2,10, 2,55-2,59, 2,89-2,93, 4,10, 4,17, 4,54, 4,60, 6,31, 6,60, 6,85, 6,92, 7,13-7,18, 7,28-7,30, 7,58-7,68, 7,90-7,93.

Ví dụ 13(17): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[1-(Benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-7-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,59-1,66, 2,10-2,15, 2,40-2,43, 2,59-2,63, 2,93-2,97, 3,82-3,85, 4,14, 4,21, 4,59, 6,31, 6,62, 6,86, 6,94-7,01, 7,16-7,21, 7,45-7,49, 7,59-7,63, 7,79.

Ví dụ 13(18): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[1-(Benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-5-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,50-1,57, 2,01-2,15, 2,19-2,37, 2,53-2,57, 2,88-2,92, 3,75-3,78, 4,07, 4,16, 4,56, 6,12, 6,67, 6,84, 6,90, 7,13-7,21, 7,32, 7,45-7,49, 7,56-7,65.

Ví dụ 13(19): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[2-(Benzensulfonyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-7-yl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,07-2,12, 2,57-2,61, 2,87-2,95, 3,36-3,39, 4,11, 4,18, 4,25, 4,55, 6,29, 6,57, 6,85, 6,93, 7,05, 7,14-7,19, 7,23, 7,59-7,70, 7,87-7,89.

Ví dụ 14: N-(3-Bromphenyl)-N-(oxetan-2-ylmetyl)benzensulfonamit

Oxetan-2-ylmetanol (132 mg), triphenylphosphin (394 mg) và dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40%, 0,68 mL) được bổ sung dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 9 (313 mg) trong THF (2 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (381 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,34 (hexan : etyl axetat = 2 : 1)

Ví dụ 15: axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(oxetan-2-ylmetyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 14. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,06-2,10, 2,48-2,69, 2,91-2,95, 3,80, 4,00, 4,10, 4,18, 4,47-4,64, 4,83, 6,21, 6,55, 6,87, 6,94-6,96, 7,03, 7,17-7,21, 7,27, 7,38, 7,50-7,54, 7,60-7,65.

Các ví dụ từ 16(1) đến (8):

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 14 $\rightarrow$ ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất rượu tương ứng thay cho oxetan-2-ylmetanol được sử dụng trong ví dụ 14 và việc sử dụng tương ứng với các hợp chất halogenua thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 16(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(oxetan-3-ylmetyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 3,04, 3,95, 4,10, 4,18, 4,36-4,40, 4,55, 4,63-4,67, 6,22, 6,55, 6,85-6,97, 7,16-7,21, 7,29, 7,40, 7,52-7,56, 7,62-7,67,

Ví dụ 16(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(oxolan-2-ylmetyl) amino] phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,72, 1,84-1,99, 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,92-2,95, 3,57, 3,66-3,80, 3,89, 4,10, 4,18, 4,55, 6,22, 6,56, 6,87, 6,94-6,97, 7,05, 7,16-7,21, 7,28, 7,38, 7,49-7,53, 7,58-7,64.

Ví dụ 16(3): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[benzensulfonyl(oxolan-3-ylmetyl)amino] phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,74, 1,95, 2,06-2,11, 2,25, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 3,57-3,61, 3,67-3,73, 3,87, 4,10, 4,19, 4,55, 6,23, 6,56, 6,87, 6,94-6,96, 7,02, 7,16-7,21, 7,30, 7,41, 7,50-7,54, 7,57-7,65.

Ví dụ 16(4):

Axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(oxan-2-ylmetyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,26, 1,39-1,55, 1,68, 1,82, 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,92-2,95, 3,23-3,30, 3,51, 3,70, 3,87, 4,10, 4,18, 4,55, 6,20, 6,56, 6,87, 6,93-6,96, 7,02, 7,16-7,21, 7,28, 7,38, 7,49-7,53, 7,58-7,63.

Ví dụ 16(5): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(propan-2-yl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,31 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,04, 1,98-2,21, 2,67, 2,89-3,01, 4,10-4,24, 4,55-4,66, 6,22, 6,59, 6,85-6,92, 7,07, 7,16-7,28, 7,38-7,57, 7,76.

Ví dụ 16(6): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(2-metylpropyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,34 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,91, 1,57, 2,08-2,15, 2,67, 2,97, 3,30, 4,10-4,24, 4,62, 6,20, 6,57, 6,83-6,92, 7,08, 7,16-7,25, 7,31, 7,40-7,47, 7,51-7,60,

Ví dụ 16(7): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(xyclopropylmetyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,79 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,09-0,13, 0,38-0,43, 0,80-0,90, 2,09-2,18, 2,67, 2,97, 3,42, 4,11-4,23, 4,63, 6,22, 6,58, 6,86-6,93, 7,14-7,26, 7,33, 7,44, 7,55, 7,63.

Ví dụ 16(8): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(2-phenyletyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,74 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,07-2,21, 2,64-2,71, 2,74-2,81, 2,94-3,01, 3,72-3,80, 4,11-4,24, 4,63, 6,22, 6,59, 6,81-6,93, 7,09-7,26, 7,31-7,45, 7,51-7,60.

Ví dụ 17: N-(3-Bromphenyl)-N-(2-oxopropyl)benzensulfonamit

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 141 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 9 (1,00 g) trong DMF (6 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, cloaxeton (0,52 mL) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 80 : 20 $\rightarrow$ 50 :

50). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,10 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,42 (hexan : etyl axetat = 2 : 1)

Ví dụ 18: N-(3-Bromphenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)benzensulfonamit

Metyl magie bromua (0,95-M dung dịch THF, 1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 17 (313 mg) trong THF (3 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 80 : 20 → 50 : 50). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (50 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,58 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 19: axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl-(2-hydroxy-2-metylpropyl) amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 18. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,18, 2,06-2,10, 2,58-2,62, 2,92-2,96, 3,66, 4,10, 4,18, 4,54, 6,20, 6,55, 6,87, 6,95, 6,99, 7,05, 7,17-7,21, 7,25, 7,35, 7,46-7,54, 7,60.

Các ví dụ từ 20(1) đến (4)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 17 → ví dụ 10 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng tương ứng với các hợp chất halogenua thay cho cloaxeton được sử dụng trong ví dụ 17 và việc sử dụng tương ứng với các hợp chất halogenua thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 20(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(metyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 3,20, 4,10, 4,19, 4,55, 6,24, 6,57, 6,87, 6,93-7,00, 7,08, 7,17-7,20, 7,27, 7,36, 7,50-7,56, 7,63.

Ví dụ 20(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(etyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,01;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,07, 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,92-2,96, 3,66, 4,11, 4,19, 4,55, 6,22, 6,57, 6,87, 6,92-6,96, 7,01, 7,16-7,21, 7,29, 7,39, 7,50-7,54, 7,59-7,65.

Ví dụ 20(3): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(benzyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,07;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,04-2,09, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,08, 4,16, 4,52, 4,80, 6,14, 6,48, 6,85-6,89, 6,93-6,96, 7,14-7,28, 7,54-7,58, 7,63-7,69.

Ví dụ 20(4): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[Benzensulfonyl(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: R_f 0,49 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,08-2,17, 2,62-2,70, 2,94-3,00, 4,11-4,26, 4,62, 6,21, 6,57, 6,83-6,93, 7,10, 7,17-7,25, 7,36, 7,47, 7,57-7,63.

Ví dụ 21: (R)-1-(3-Bromphenyl)-2-phenyletan-1-ol

(R)-Metyloxazaborolidin (dung dịch toluen 1,0 M, 3,6 mL) và boran-dimetyl sulfua (Dung dịch THF 2,0-M, 3,6 mL) được bổ sung vào dung dịch 1-(3-bromphenyl)-2-phenyletanon (Số đăng ký CAS: 40396-53-0) (2,00 g) trong THF (70 mL) ở -20°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1 giờ. Metanol (1 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở -20°C , và dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan: etyl axetat = 9 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,91g, 96%ee) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra. Hợp chất do đó được tạo ra được phân tích bởi SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation, CHIRALPAK-IA (10 mm $\times$ 250 mm), pha động: CO_2 : axetonitril : metanol = 90 : 9 : 1, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, Nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì là 5,6 phút.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,08.

Ví dụ 22: Isopropyl 3-(2-(((R,E)-3-hydroxy-5-(3-((R)-1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 10, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 21. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,21.

Ví dụ 23: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(1R)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pent-4-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 22. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,08-2,13, 2,58-2,62, 2,93-2,98, 3,06, 4,11, 4,19, 4,56, 4,84, 6,28, 6,62, 6,86, 6,94, 7,10-7,31.

Ví dụ 24: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(1S)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pent-4-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 21 → ví dụ 10 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng (S)-metyloxazaborolidin thay cho (R)-metyloxazaborolidin được sử dụng trong ví dụ 21 và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 10. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,08-2,13, 2,58-2,62, 2,93-2,98, 3,06, 4,11, 4,19, 4,56, 4,84, 6,27, 6,61, 6,86, 6,94, 7,10-7,31.

Ví dụ 25: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pent-4-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 21 → ví dụ 10 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng 2-(3-bromphenyl)-1-phenyletanon (Số đăng ký CAS: 27798-44-3) thay cho 1-(3-bromphenyl)-2-phenyletanon được sử dụng trong ví dụ 21 và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví

dụ 10. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,10-2,15, 2,64-2,68, 2,94-3,05, 4,10-4,21, 4,59-4,64, 4,92, 6,27, 6,61, 6,86-6,91, 7,05-7,24, 7,27-7,37,

Ví dụ 26: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(2S)-2-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pent-4-enoyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 25 được thực hiện bằng cách sử dụng (S)-metyloxazaborolidin thay cho (R)-metyloxazaborolidin được sử dụng trong ví dụ 25 và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,10-2,15, 2,63-2,67, 2,94-3,05, 4,10-4,22, 4,59-4,64, 4,91, 6,27, 6,61, 6,86-6,91, 7,06-7,08, 7,14-7,24, 7,28-7,38.

Ví dụ 27: 1-(3-Bromphenyl)-3-phenylpropan-1-ol

Dung dịch 3-brombenzaldehyt (500 mg) trong THF (13,5 mL) được làm lạnh đến 0°C , phenylmagie clorua (Dung dịch THF 1,0-M, 3,5 mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với metyl-tert-butyl ete. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (610 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,85, 1,98-2,15, 2,65-2,80, 4,65-4,69, 7,18-7,31, 7,39-7,42, 7,51.

Ví dụ 28: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(1-hydroxy-3-phenylpropyl)phenyl]pent-4-enoyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 27. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,82-2,03, 2,36-2,40, 2,47-2,63, 2,81-2,85, 3,96-4,09, 4,46-4,51, 6,22, 6,54, 6,69-6,79, 6,98-7,29.

Ví dụ 29: 1-(3-Bromphenyl)-2-metyl-2-phenylpropan-1-ol

Kali hydroxit (179 mg), 18-crown-6-ete (4 mg) và metyl iodua (0,29 mL) được bổ sung vào dung dịch 1-(3-bromphenyl)-2-phenyl-etanon (Số đăng ký CAS: 40396-53-0) (220 mg) trong toluen (0,4 mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 70°C khoảng 4 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với 2-metoxi-2-metylpropan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Natri borohydrua (61 mg) được bổ sung vào dung dịch của lượng dư thu được trong metanol (1,5 mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (129 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,15 (được điều ẩm).

Ví dụ 30: axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(1-hydroxy-2-metyl-2-phenylpropyl)phenyl]pent-4-enoxylphenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 10, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 29. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,08-2,13, 2,64-2,68, 2,94-2,97, 4,08-4,21, 4,59, 4,75, 6,15, 6,56, 6,86-6,91, 6,97-7,00, 7,09, 7,15-7,25, 7,30-7,38.

Ví dụ 31: 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanamid

Trietylamin (0,021 mL) và isobutyl cloformat (0,016 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 11 (50 mg) trong THF (1 mL) được làm mát dưới đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C khoảng 10 phút. Amoniac (dung dịch 1,4-dioxan 0,5-M, 0,4 mL) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu

được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1 → 0 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (38 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,88;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,09-2,21, 2,54-2,63, 3,01, 4,13-4,23, 4,59, 5,70, 6,36, 6,54, 6,87-6,94, 7,00-7,22, 7,40-7,53, 7,79-7,82, 7,93.

Các ví dụ 32(1) đến (3)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 31 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho amoniac được sử dụng trong ví dụ 31, tương ứng với các hợp chất amin. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 32(1): N-[3-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[2-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)phenoxy]pent-1-enyl]phenyl]benzensulfonamit

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,09-2,19, 2,60-2,65, 2,92-2,99, 3,41, 3,50-3,70, 4,09-4,23, 4,57, 6,30, 6,52, 6,85-6,91, 7,02-7,20, 7,40-7,56, 7,78-7,81.

Ví dụ 32(2): 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]-N,N-dimetylpropanamit

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,09-2,19, 2,60-2,65, 2,86-3,03, 4,09-4,22, 4,55, 6,33, 6,51, 6,84-6,91, 6,98-7,00, 7,12-7,20, 7,23-7,26, 7,40-7,52, 7,78-7,83, 7,98.

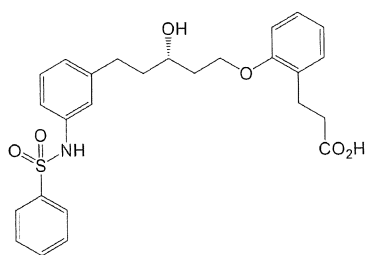
Ví dụ 32(3): 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]-N-metylpropanamit

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,90;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,07-2,19, 2,41-2,53, 2,82, 2,93-2,97, 4,10-4,22, 4,60, 5,58, 6,31, 6,54, 6,86-6,90, 7,02-7,20, 7,40-7,54, 7,78.

Ví dụ 33: axit 3-[2-[(3S)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoxyl]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 46



5% Paladi-cacbon (200 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 11 (1,1 g) trong metanol (10 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ dưới không khí có hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, sau đó dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 70 : 30 → etyl axetat : metanol = 95 : 5). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,05 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,30 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,69-2,02, 2,59-2,75, 2,90-2,96, 3,89, 4,05-4,18, 6,85-7,00, 7,11-7,22, 7,36-7,43, 7,44-7,53, 7,76.

Ví dụ 34: Axit 3-[2-[(3S)-5-[3-(Benzylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-en-1-yn-1-yl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 12(6) thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-en-1-yn-1-yl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33. Theo quy cách này, hợp chất của ví dụ sau được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,81;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,74-1,90, 2,00, 2,51-2,55, 2,59, 2,70, 2,85-2,89, 3,85, 4,07-4,16, 4,31, 6,47-6,56, 6,85, 6,92, 7,00, 7,13-7,23, 7,28-7,32, 7,36-7,38.

Ví dụ 35: Isopropyl 3-(2-(((S)-3-hydroxy-5-(3-((R)-1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl)pentyl)oxy)phenyl)propanoat

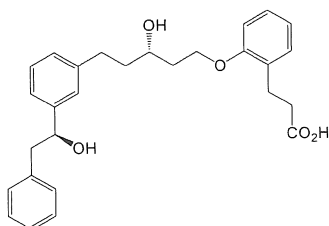
p-Toluensulfonyl hydrazit (2,66 g) và natri axetat (1,17 g) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 22 (782 mg) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 80°C khoảng 19 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu

được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan: etyl axetat = 7 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (515 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,22.

Ví dụ 36: axit 3-[2-[(3S)-3-Hydroxy-5-[3-[(1R)-1-hydroxy-2-phenyletyl]phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 47



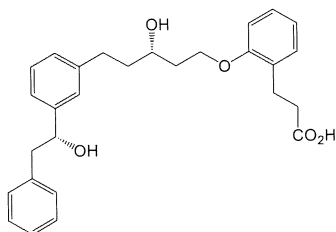
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 35 thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,74-1,81, 1,89, 2,02, 2,52-2,56, 2,66, 2,79, 2,86-2,90, 2,94, 3,05, 3,86, 4,08-4,19, 4,82, 6,85, 6,94, 7,08-7,23.

Ví dụ 37: axit 3-[2-[(3S)-3-hydroxy-5-[3-[(1S)-1-hydroxy-2-phenyletyl]phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 48



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 21 $\rightarrow$ ví dụ 10 $\rightarrow$ ví dụ 35 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng (S)-metyloxazaborolidin thay cho (R)-metyloxazaborolidin được sử dụng trong ví dụ 21 và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 10. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,74-1,81, 1,89, 2,02, 2,52-2,56, 2,66, 2,79, 2,86-2,90, 2,94, 3,05, 3,86, 4,08-4,19, 4,81, 6,85, 6,94, 7,08-7,23.

Ví dụ 38: Isopropyl 3-(2-((3R)-3-hydroxy-3-(2-(3-(phenylsulfonamido) phenyl)xyclopropyl)propoxy)phenyl)propanoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 10 (50 mg) trong diclometan (2 mL) được làm lạnh đến 0°C , diethylzinc (dung dịch hexan 1-M, 0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó hỗn hợp phản ứng diiodmetan (128 mg) được khuấy ở 0°C khoảng 1,5 giờ. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch ở 0°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, dung dịch thu được được chiết với etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (15 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10.

Ví dụ 39: axit 3-[2-[(3R)-3-[2-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]xyclopropyl]-3-hydroxypropoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 38 thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,92;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0,85-0,92, 1,03-1,08, 1,72-1,75, 2,03-2,09, 2,57, 2,91, 4,06-4,15, 6,68-6,69, 6,73-6,75, 6,84-6,89, 7,06, 7,14-7,20, 7,44-7,57, 7,72-7,74.

Ví dụ 40: 5-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol

Dung dịch 5-[(3-nitrobenzyl)thio]-1-phenyl-1H-tetrazol [J. Org. Chem. (2001), 80, pp.11611-11617] (8,5 g) trong axetonitril (150 mL) và etanol (150 mL) được làm lạnh đến 0°C , và dung dịch amoni molipdat tetrahydrat (3,35 g) trong dung dịch hydro peroxit nước (35%, 26 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch thu được vượt quá 10 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C khoảng 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng khoảng 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C lần nữa, và dung dịch natri thiosulfat nước (1 M, 150 mL)

được bổ sung vào dung dịch phản ứng từ từ vượt quá 20 phút. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, phần dư được chiết với etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm dầu do đó được tạo ra được tạo huyền phù trong dung môi hỗn hợp gồm hexan và etyl axetat, và nguyên liệu rắn xanh được lọc ra. Nguyên liệu rắn được hòa tan trong diclometan để tạo ra nguyên liệu rắn, và nguyên liệu rắn được lọc ra, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (7,71 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5,12, 7,46–7,64, 7,82, 8,27, 8,35.

Ví dụ 41: (R)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-metoxymethyl)oxy)butan-2-ol

DMAP (0,73 g) và imidazol (6,08 g) được bổ sung vào dung dịch của (R)-4-[(4-metoxymethyl)oxy]butan-1,2-diol (Số đăng ký CAS: 213978-61-1) (13,5 g) trong DMF (300 mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C khoảng 5 phút. Clo-tert-butyl-dimethylsilan (8,93 g) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng để pha loãng dung dịch phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (18,1 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,02, 0,83, 1,65–1,71, 2,73, 3,62–3,41, 3,74, 3,74–3,76, 4,39, 6,82, 7,18–7,21.

Ví dụ 42: (R)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-metoxymethyl)oxy)butan-2-yl benzoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 41 (5,60 g) và pyridin (27 mL) trong diclometan (55 mL) được làm lạnh đến 0°C , và N,N-diisopropyletylamin (27 mL) và DMAP (0,2 g) sau đó được bổ sung vào dung dịch. Benzyl clorua (2,5 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng thu được, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được đổ vào etyl axetat, lớp hữu cơ sau đó được rửa với 1-M axit hydrocloric và natri hydro cacbonat nước bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 7 : 3). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (6,31 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,00, 0,01, 0,85, 2,02–2,08, 3,53–3,57, 3,76, 3,79, 4,40, 5,27–5,30, 6,81, 7,21, 7,42, 7,53–7,56, 8,01.

Ví dụ 43: (R)-1-hydroxy-4-((4-metoxybenzil)oxy)butan-2-yl benzoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 42 (6,31 g) trong THF (170 mL) được làm lạnh đến 0°C, axit axetic (3.6 mL) và tetrabutylamoni florua (Dung dịch THF 1,0-M, 21,2 mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lượng dư thu được được đổ vào etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa với amoniac nước bão hòa và natri hydro cacbonat nước bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (4,10 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,06–2,09, 2,57, 3,54–3,65, 3,78, 3,80–3,86, 4,41–4,46, 5,27–5,30, 6,84, 7,23, 7,43, 7,56, 8,02.

Ví dụ 44: (R)-4-((4-Metoxybenzil)oxy)-1-oxobutan-2-yl benzoat

Pyridinium dichromat (10,6 g) và Molecular Sieve (tên thương mại) (21,7 g) được tạo huyền phù trong diclometan (30 mL), và dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 43 (3,1 g) trong diclometan (100 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch thu được. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2,5 giờ và sau đó được pha loãng với dietyl ete, và dung dịch thu được được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,27–2,40, 3,57–3,70, 3,76, 4,43, 5,40, 6,82, 7,15–7,24, 7,45, 7,60, 8,03, 9,64.

Ví dụ 45: (R,E)-5-((4-Metoxybenzil)oxy)-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 40 (3,56 g) trong THF (70 mL) được làm lạnh đến -70°C, và kali hexametyldisilazit (dung dịch toluen 0,5 M, 22,5 mL) được bổ sung vào dung dịch. Dung dịch phản ứng thu được được khuấy ở -70°C khoảng 30 phút, Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 44 (3,09 g) trong THF (20 mL) sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng vượt quá 5 phút, và dung dịch phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng để pha loãng dung dịch phản ứng, lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (2,23 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,11–2,24, 3,60, 3,75, 6,81, 7,22, 7,43–7,47, 7,56–7,63, 8,04–8,09, 8,21.

Ví dụ 46: (R,E)-5-Hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat hoặc (S,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat

2,3-Diclo-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (2,26 g) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 45 (2,23 g) trong diclometan (100 mL) và đệm phosphat (pH7, 100 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng khoảng 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào etyl axetat, và lớp hữu cơ sau đó được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 4) để tạo ra hỗn hợp của các chất chuẩn (1,25 g). Hỗn hợp thu được được trải qua sự phân giải quang học mà sử dụng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation, CHIRALPAK-IA (20 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 90 : 10, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 254 nm, Nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation, CHIRALPAK-IA (10 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 75 : 22,5 : 2,5, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, Nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì đối với (R,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat và (S,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat là 5,4 phút và 8,5 phút, tương ứng.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,04, 2,10–2,14, 3,77–3,82, 5,92–5,95, 6,47, 6,79, 7,46–7,51, 7,60, 7,68, 8,08–8,12, 8,26.

Ví dụ 47: Metyl 2-(2-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat

Lithi diisopropylamit (Dung dịch THF 2,0-M, 18 mL) được bổ sung vào dung dịch metyl 2-(2-hydroxyphenyl)axetat (Số đăng ký CAS: 22446-37-3) (1,5 g) trong THF (120 mL) ở -78°C, dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1,5 giờ. Metyl iodua (5,2 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở -78°C, dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Nước (40 mL) và axit axetic (1 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được (1,8 g) được hòa tan trong THF (150 mL), lithi diisopropylamit (Dung dịch THF 2.0-M, 10 mL) được bổ sung vào dung dịch -78°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1,5 giờ. Metyl iodua (2,85 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở -78°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Nước (40 mL) và axit axetic (1 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được

được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (petroleum ete : etyl axetat = 7 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (538 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,42, 3,51, 6,70-6,83, 7,05, 7,19, 9,49.

Ví dụ 48: Metyl 1-(2-hydroxybenzil)xyclopropan-1-carboxylat

Natri bis(trimetylsilyl)amit (Dung dịch THF 1,0-M, 75 mL) được bổ sung vào dung dịch xyclopropylcacbonitril (Số đăng ký CAS: 5500-21-0) (3,35 g) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy khoảng 20 phút. 1-(Clometyl)-2-metoxibenzen (Số đăng ký CAS: 7035-02-1) (7,83 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy khoảng 3 giờ bằng cách làm nóng để hồi lưu. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (petroleum ete : etyl axetat = 10 : 1) để tạo ra sản phẩm thô (6,00 g) của hợp chất nitril. Axit sulfuric đặc (20 mL) được bổ sung vào dung dịch sản phẩm thô (4,50 g) của hợp chất nitril trong metanol (50 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy khoảng 5 giờ bằng cách làm nóng để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước đá được làm lạnh được bổ sung vào lượng dư thu được, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (3,2 g) hợp chất este. Boron tribromua (dung dịch diclometan 1,0-M, 18,2 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch của sản phẩm thô (2,00 g) của hợp chất este trong diclometan (30 mL) ở -10°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch chuẩn bị trước bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động A (0,1% dung dịch nước của trifloaxit axetic (được viết tắt như là “TFA”, ở đây)):pha động B (0,1% TFA/axetonitril) = 95 : 5 $\rightarrow$ 5 : 95). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (550 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,11, 1.39, 2.90, 3.67, 6.87, 6.99, 7,18, 8.45.

Ví dụ 49: Metyl 4-(2-hydroxyphenyl)-2,2-dimetylbutanoat

Dung dịch lithi diisopropylamit (Dung dịch THF 2,0-M, 22,5 mL) được bổ sung vào dung dịch metyl 4-(2-hydroxyphenyl)butanoat (Số đăng ký CAS: 93108-07-7) (3,00 g) trong THF (150 mL) -78°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 30 phút. Metyl iodua (6,3 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở -78°C , dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào

dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch chuẩn bị trước bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động A (0,1% dung dịch TFA nước) : pha động B (0,1% TFA/axetonitril) = 95 : 5 → 5 : 95). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (538 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,17, 1,67-1,73, 2,38-2,43, 3,59, 6,66-6,76, 6,95-7,00, 9,19.

Ví dụ 50: Metyl 1-(2-metoxyphenetyl)xyclopropan-1-carboxylat

Kẽm (18,2 g) được bổ sung vào dung dịch bis(xyclopentadienyl)titanium(IV) diclorua (Số đăng ký CAS: 1271-19-8) (34,6 g) trong THF (200 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1 giờ. Dung dịch của metyl 2-(1-acetoxymetyl)-2-propenoat (Số đăng ký CAS: 30982-08-2) (11,0 g) và 1-(clometyl)-2-metoxybenzen (Số đăng ký CAS: 7035-02-1) (10,9 g) trong THF (200 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (petroleum ete : etyl axetat = 5 : 1 → 2 : 1) để tạo ra sản phẩm thô (13,0 g) của hợp chất este. Paladi (II) axetat và diazometan (dung dịch dietyl ete 0,5-M, 32,6 mL) được bổ sung vào dung dịch của sản phẩm thô của hợp chất este (3,00 g) trong dietyl ete (100 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Axit axetic (4 mL) và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (3,00 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,70, 1,21, 1,76-1,88, 2,76-2,87, 3,70, 3,83, 6,80-6,96, 7,11-7,32.

Ví dụ 51: Metyl 1-(2-hydroxyphenetyl)xyclopropan-1-carboxylat

Boron tribromua (dung dịch diclometan 1,0-M, 38,4 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 50 (3,00 g) trong diclometan (100 mL) -78°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 5 giờ. Metanol (30 mL) và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch chuẩn bị trước bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động A (0,5% dung dịch

amoni hydro cacbonat nước) : pha động B (axetonitril) = 80 : 20 $\rightarrow$ 25 : 75). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (515 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,73, 1,06, 1,67-1,79, 2,58-2,70, 3,58, 6,63-6,80, 6,95-7,01, 9,17,

Ví dụ 52: Ethyl (E)-3-(2-(benziloxy)-5-flophenyl)acrylat

Dung dịch được điều chế bằng dạng huyền phù natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,80 g) trong DMF (30 mL) được làm lạnh đến 0°C. Triethyl phosphonoaxetat (10,0 g) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 30 phút, và dung dịch của 2-benziloxy-5-flo-benzaldehyt (Số đăng ký CAS: 312314-37-7) (8,70 g) trong DMF (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 1 giờ. Dung dịch hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá lạnh, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (13,2 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,33, 4,24, 5,13, 6,47, 6,85-7,00, 7,21-7,41, 7,99-8,05.

Ví dụ 53: Ethyl 3-(5-flo-2-hydroxyphenyl)propanoat

Paladi cacbon (1,95 g) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 52 (11,0 g) trong etanol (18 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ dưới không khí có hydro. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan: etyl axetat = 4 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (5,8 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,24, 2,71, 2,86, 4,15, 6,77-6,83, 7,23.

Ví dụ 54: (R,E)-5-(2-((E)-3-Metoxi-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenoxy)-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat

Diisopropyl azodicarboxylat (được viết tắt như là “DIAD”, ở đây) (0,1 mL) được bổ sung vào dung dịch (R,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat (110 mg) được tạo ra trong ví dụ 46, metyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat (Số đăng ký CAS: 6236-69-7) (90 mg) và triphenylphosphin (130 mg) trong THF (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 1 : 2). Theo quy

cách này, hợp chất chuẩn (200 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,43–2,55, 3,78, 4,24, 5,94–5,98, 6,46–6,53, 6,82, 6,90, 6,96, 7,29–7,33, 7,44–7,51, 7,57–7,60, 7,68, 8,00, 8,07–8,10, 8,23–8,24.

Ví dụ 55: (R,E)-1-(3-Aminophenyl)-5-(2-((E)-3-metoxo-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenoxy)pent-1-en-3-yl benzoat

Thiếc (IV) clorua (310 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 54 (160 mg) trong etanol (7 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 70°C khoảng 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và sau đó được đổ vào etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 1 : 2). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (120 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,39–2,52, 3,66, 3,79, 4,20, 5,90, 6,28, 6,53, 6,57–6,59, 6,68, 6,73, 6,79, 6,89, 6,94, 7,09, 7,28–7,32, 7,42–7,47, 7,49–7,50, 7,54–7,58, 8,01, 8,05–8,07,

Ví dụ 56: (R,E)-5-(2-((E)-3-Metoxo-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenoxy)-1-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-1-en-3-yl benzoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 55 (60 mg) và pyridin (0,016 mL) trong diclometan (1 mL) được làm lạnh đến 0°C, phenylsulfonyl clorua (0,018 mL) được bổ sung vào dung dịch thu được, và dung dịch thu được được khuấy qua đêm trong khi dung dịch làm ấm đến nhiệt độ phòng. Axit hydrocloric 1 M và nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (62 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,41–2,45, 3,87, 4,18–4,22, 5,84–5,88, 6,30–6,34, 6,51, 6,64, 6,89, 6,99, 7,05–7,19, 7,30–7,34, 7,38–7,50, 7,50–7,52, 7,56–7,59, 7,74–7,77, 8,04–8,07,

Ví dụ 57: axit (E)-3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]prop-2-enoic

Dung dịch lithi hydroxit dạng nước 1 M (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 56 (62 mg) trong THF (1,5 mL) và metanol (0,5 mL), và dung dịch thu

được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 7 giờ. Axit hydrocloric 1 M và nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (diclometan : metanol = 10 : 0 → 9 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (29 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,89;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,91–2,04, 4,10–4,22, 4,36, 5,12, 6,21–6,25, 6,44, 6,55, 6,93–6,99, 7,08–7,11, 7,16, 7,36–7,40, 7,52–7,55, 7,58–7,61, 7,66–7,68, 7,75–7,77, 7,85, 10,27, 12,31.

Ví dụ 58: N-[3-[(E,3R)-5-[2-(2-Cyanoethyl)phenoxy]-3-hydroxypent-1-enyl]phenyl]benzensulfonamid

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol tương ứng. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,07–2,19, 2,60–2,65, 2,89–3,00, 4,10–4,23, 4,58, 6,24, 6,44, 6,56, 6,89–6,95, 7,10–7,27, 7,42–7,46, 7,52–7,56, 7,75–7,78.

Ví dụ 59: Methyl 1-[2-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]ethyl]xyclopropan-1-carboxylat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol được tạo ra trong ví dụ 51. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,71, 1,22, 1,79–1,83, 2,07–2,15, 2,44, 2,77–2,81, 3,65, 4,10–4,23, 6,24, 6,44, 6,55, 6,83–6,94, 7,08–7,20, 7,41–7,45, 7,51–7,55, 7,75–7,77,

Ví dụ 60: Methyl 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2,2-dimethylbutanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng

dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol được tạo ra trong ví dụ 49. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,53, 1,56, 2,33-2,45, 3,63, 4,10-4,19, 5,95, 6,46, 6,71-6,91, 7,17-7,24, 7,45-7,52, 7,57-7,68.

Các ví dụ từ 61(1) đến (8)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 $\rightarrow$ ví dụ 55 $\rightarrow$ ví dụ 56 $\rightarrow$ ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol tương ứng. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 61(1): axit (E)-3-[4-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]prop-2-enoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,85;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,84–1,92, 4,06–4,17, 4,32–4,33, 5,07, 5,60–6,00, 6,10, 6,21, 6,37, 6,44, 6,94–6,97, 7,09–7,11, 7,16, 7,48–7,63, 7,75, 10,27, 12,15.

Ví dụ 61(2): axit 3-[4-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,86;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,80–1,84, 1,87-1,96, 2,48, 2,74, 3,95–4,01, 4,01-4,08, 4,28–4,34, 5,04, 6,21, 6,43, 6,82–6,94, 6,93-6,96, 7,08–7,13, 7,17, 7,51–7,56, 7,57-7,59, 7,75-7,78, 10,27, 12,04.

Ví dụ 61(3): axit (E)-3-[3-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]prop-2-enoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,89;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,83–1,98, 4,06-4,17, 4,31-4,35, 5,06, 6,20-6,25, 6,44, 6,54, 6,94-6,99, 7,09–7,11, 7,17, 7,23-7,26, 7,31, 7,52-7,61, 7,75-7,77, 10,27, 12,35.

Ví dụ 61(4): axit 3-[3-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,89;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,81–1,95, 2,51, 2,78, 4,31, 5,05, 6,21, 6,43, 6,73–6,79, 6,93–6,96, 7,09–7,10, 7,14–7,18, 7,52–7,55, 7,58–7,61, 7,75–7,78, 10,25, 12,10.

Ví dụ 61(5) axit 2-[3-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2-metylpropanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,44, 1,81–1,97, 3,99–4,10, 4,30–4,35, 5,05, 6,21, 6,44, 6,79–6,82, 6,84–6,85, 6,88–6,90, 6,93–6,96, 7,08–7,10, 7,16, 7,23, 7,51–7,55, 7,57–7,61, 7,75–7,78, 10,25, 12,30.

Ví dụ 61(6):

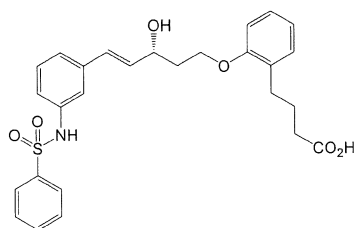
axit 2-[4-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2-metylpropanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,92;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,44, 1,83–1,93, 3,99–4,08, 4,29–4,33, 5,04, 6,21, 6,42, 6,86–6,88, 6,93–6,95, 7,07–7,09, 7,16, 7,23–7,25, 7,51–7,55, 7,57–7,60, 7,75–7,77, 10,25, 12,30.

Ví dụ 61(7): axit 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]butanoic

Biểu thức hóa học 49



Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,92–2,00, 2,12, 2,28–2,42, 2,68–2,71, 4,07–4,20, 4,63, 6,85–6,96, 7,08–7,19, 7,40–7,59, 7,59–7,63, 7,75–7,77,

Ví dụ 61(8): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2,2-dimetylpropanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21, 2,05–2,15, 2,96, 4,07–4,15, 4,60, 6,23, 6,53, 6,85–7,00, 7,07–7,20, 7,40–7,63, 7,76–7,78.

Ví dụ 62: axit 2-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2-metylpropanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → Ví dụ 55 → Ví dụ 56 → Ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol được tạo ra trong ví dụ 47, Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,63-1,65, 2,09-2,14, 4,13-4,21, 4,58, 6,28, 6,52, 6,82-6,84, 7,00-7,06, 7,15-7,19, 7,40-7,62, 7,76-7,78.

Ví dụ 63: axit 1-[[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]metyl]xyclopropan-1-carboxylic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 48. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,38-1,40, 2,11-2,16, 4,13-4,18, 4,58, 6,28, 6,54, 6,85-7,20, 7,38-7,52, 7,74-7,76.

Ví dụ 64: axit 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]-2,2-dimetylbutanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 49. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 1,74-1,91, 2,08-2,17, 2,61, 4,01-4,16, 4,62, 6,22, 6,51, 6,81-7,17, 7,39-7,43, 7,48-7,53, 7,75-7,78.

Ví dụ 65: axit 1-[2-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]etyl]xyclopropan-1-carboxylic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat

được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol được tạo ra trong ví dụ 51. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,66-0,76, 1,19-1,30, 1,64-1,72, 1,79-1,88, 2,08-2,14, 2,75-2,89, 4,10-4,21, 4,65, 6,28, 6,55, 6,83-6,90, 6,96-7,00, 7,07-7,18, 7,35-7,39, 7,46-7,52, 7,73-7,76.

Các ví dụ từ 66(1) đến (3)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 1 $\rightarrow$ ví dụ 54 $\rightarrow$ ví dụ 55 $\rightarrow$ ví dụ 56 $\rightarrow$ ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 3,4-dihydrocoumarin được sử dụng trong ví dụ 1, các hợp chất lacton tương ứng. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 66(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-5-bromophenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,06-2,10, 2,56-2,60, 2,88-2,92, 4,07-4,19, 4,51, 6,23, 6,53, 6,86-6,88, 6,97-7,00, 7,11-7,19, 7,29-7,32, 7,46-7,50, 7,54-7,58, 7,76-7,78.

Ví dụ 66(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-5-metylphenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,92-1,96, 2,13, 2,42-2,46, 2,75-2,79, 3,63-4,03, 4,41, 6,11, 6,42, 6,69, 6,84-6,89, 6,99-7,06, 7,34-7,46, 7,64-7,66.

Ví dụ 66(3): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-4-metylphenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,92-1,97, 2,18, 2,41-2,45, 2,74-2,78, 3,93-4,06, 4,42, 6,11, 6,41, 6,56, 6,64, 6,86-6,92, 7,00-7,07, 7,33-7,46, 7,64-7,66.

Ví dụ 67: axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-5-flophenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 $\rightarrow$ ví dụ 55 $\rightarrow$ ví dụ 56 $\rightarrow$ ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54, hợp chất phenol được tạo ra trong ví dụ 53. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,09-2,15, 2,67-2,71, 2,93-2,97, 4,10-4,15, 4,59, 6,27, 6,54, 6,77-6,80, 6,84-6,90, 6,95-7,00, 7,08-7,10, 7,16, 7,40-7,44, 7,50-7,55, 7,76-7,78.

Các ví dụ từ 68(1) đến (2)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 52 $\rightarrow$ ví dụ 53 $\rightarrow$ ví dụ 54 $\rightarrow$ ví dụ 55 $\rightarrow$ ví dụ 56 $\rightarrow$ ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất aldehyt tương ứng thay cho 2-benziloxo-5-flo-benzaldehyt được sử dụng trong ví dụ 52 và việc sử dụng hợp chất phenol tương ứng thay cho metyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 68(1): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-6-flophenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,09-2,15, 2,61-2,65, 2,97-3,01, 4,10-4,17, 4,60, 6,26, 6,54, 6,65-6,70, 6,97-7,00, 7,05-7,18, 7,41-7,44, 7,50-7,54, 7,76-7,79.

Ví dụ 68(2): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]-3-flophenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,09-2,15, 2,69-2,73, 3,01-3,05, 4,22-4,24, 4,67, 6,30, 6,58, 6,95-7,01, 7,10-7,20, 7,42-7,45, 7,51-7,54, 7,77-7,79.

Ví dụ 69: axit 3-[2-[(E,3S)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

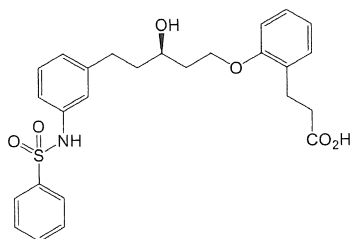
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 $\rightarrow$ ví dụ 55 $\rightarrow$ ví dụ 56 $\rightarrow$ ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1 thay cho metyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54 và việc sử dụng (S,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat được tạo ra trong ví dụ 54 thay cho (R,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat được sử dụng trong ví dụ 54. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,05-2,10, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,17, 4,51-4,56, 6,24, 6,53, 6,86, 6,93, 6,98, 7,12-7,20, 7,45-7,50, 7,56, 7,75-7,78.

Ví dụ 70: axit 3-[2-[(3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoxy]phenyl] propanoic

Biểu thức hóa học 50



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 69. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,69-2,02, 2,59-2,75, 2,90-2,96, 3,89, 4,05-4,18, 6,85-7,00, 7,11-7,22, 7,36-7,43, 7,44-7,53, 7,76.

Ví dụ 71: Isopropyl (R,E)-3-(2-((5-(3-aminophenyl)-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

3-Bromanilin(421 mg), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi (II) (0,30 g) và dung dịch trikali phosphat 2-M nước (5,7 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 8 (1,00 g) trong THF (10 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 70°C khoảng 19 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (515 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,82.

Ví dụ 72: Isopropyl (R,E)-3-(2-((5-(3-((4-flophenyl)sulfonamido)phenyl)-3-hydroxypent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Pyridin (0,018 mL), DMAP (2,7 mg) và 4-flobenzensulfonyl clorua (Số đăng ký CAS: 349-88-2) (25,6 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 71 (50 mg) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 16 giờ. TBAF (Dung dịch THF 1,0-M, 0,27 mL) được bổ sung vào dung dịch phản

ứng ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch chuẩn bị trước bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động A (0,1% dung dịch TFA nước) : pha động B (0,1% TFA/axetonitril) = 90 : 0 → 10 : 90). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (515 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,11.

Ví dụ 73: axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-Flophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 72. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,18, 4,55, 6,26, 6,55, 6,86, 6,93, 6,99, 7,13-7,25, 7,79-7,82.

Các ví dụ từ 74(1) đến (21)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 72 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 4-flobenzensulfonyl clorua được sử dụng trong ví dụ 72, các hợp chất sulfonyl tương ứng. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 74(1) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-Clophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,06-2,11, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,18, 4,55, 6,26, 6,55, 6,86, 6,93, 6,99, 7,13-7,21, 7,48-7,51, 7,71-7,75.

Ví dụ 74(2):

axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(4-metylphenyl)sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,06-2,11, 2,37, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,18, 4,54, 6,24, 6,54, 6,86, 6,93, 6,98, 7,11-7,20, 7,27-7,30, 7,63-7,66.

Ví dụ 74(3): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[[4-(triflometyl)phenyl]sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,01;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,06-2,10, 2,57-2,61, 2,91-2,95, 4,10, 4,18, 4,54, 6,27, 6,55, 6,86, 6,93, 6,99, 7,15-7,22, 7,80-7,83, 7,93-7,95.

Ví dụ 74(4): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-Butylphenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,08;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0,93, 1,31-1,36, 1,55-1,63, 2,06-2,10, 2,57-2,67, 2,91-2,95, 4,11, 4,18, 4,54, 6,24, 6,54, 6,86, 6,93, 6,98, 7,11-7,20, 7,28-7,30, 7,65-7,68.

Ví dụ 74(5): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-Flophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

MS (ESI, Pos.): 482 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 74(6): 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-Clophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic axit

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

MS (ESI, Pos.): 498 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 74(7): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(3-metylphenyl)sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

MS (ESI, Pos.): 478 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 74(8): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[[3-(triflometyl)phenyl]sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

MS (ESI, Pos.): 532 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Ví dụ 74(9): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(2-Flophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

MS (ESI, Pos.): 482 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 74(10): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(2-Clophenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

MS (ESI, Pos.): 498 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 74(11): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(2-metylphenyl)sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

MS (ESI, Pos.): 478 (M+H-H₂O)⁺.

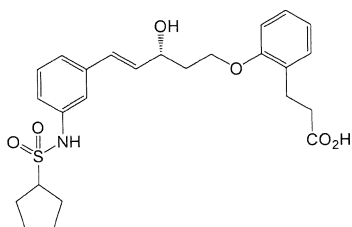
Ví dụ 74(12): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[[2-(triflometyl)phenyl]sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

MS (ESI, Pos.): 532 (M+H-H₂O)⁺.

Ví dụ 74(13): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(xyclopentylsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 51



Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,60-1,67, 1,74-1,81, 1,90-2,05, 2,08-2,13, 2,58-2,62, 2,92-2,96, 3,56, 4,13, 4,20, 4,58, 6,35, 6,62, 6,86, 6,94, 7,14-7,20, 7,26-7,32.

Ví dụ 74(14): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(oxan-4-ylsulfonylamino)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: R_f 0,48 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,88-2,00, 2,15-2,20, 2,63-2,74, 2,90-3,02, 3,22-3,35, 4,04, 4,17, 6,38, 6,60, 6,88, 7,13-7,28.

Ví dụ 74(15): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(Benzilsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,55 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,13-2,18, 2,67, 2,96, 4,13-4,22, 4,34, 4,64, 6,35, 6,61, 6,89, 6,96, 7,06, 7,13-7,36.

Ví dụ 74(16): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(pyridin-2-ylsulfonylamino)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,36 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,06-2,23, 2,72, 3,02, 4,16, 4,60, 6,31, 6,52, 6,86-6,93, 7,01, 7,10-7,22, 7,46, 7,85, 7,97, 8,41, 8,65.

Ví dụ 74(17): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(1-Benzofuran-3-ylsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,08-2,13, 2,69, 2,96, 4,11, 4,55-4,62, 6,21, 6,52, 6,84-6,92, 6,99-7,03, 7,09-7,19, 7,30-7,40, 7,50, 7,70, 8,05.

Ví dụ 74(18): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-Butoxyphenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,40 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,95, 1,40-1,50, 1,68-1,79, 2,10-2,14, 2,68, 2,96, 3,93, 4,10-4,19, 4,60, 6,26, 6,52, 6,81-6,91, 6,97-7,09, 7,12-7,24, 7,68.

Ví dụ 74(19): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-(thiophen-3-ylsulfonylamino)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,35 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,10-2,15, 2,68, 2,96, 4,09-4,20, 4,62, 6,27, 6,54, 6,84-6,92, 7,00-7,23, 7,27-7,32, 7,86.

Ví dụ 74(20): axit 3-[2-[(E,3R)-3-Hydroxy-5-[3-[(2-propylphenyl)sulfonylamino]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,38 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,00, 1,64-1,74, 2,10-2,15, 2,70, 2,93-3,01, 4,10-4,19, 4,60, 6,26, 6,53, 6,85-6,92, 7,02-7,06, 7,10-7,24, 7,33, 7,45, 7,95.

Ví dụ 74(21): axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-Butylphenyl)sulfonylamino]phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

TLC: Rf 0,38 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,86, 1,18-1,28, 1,42-1,53, 2,08-2,14, 2,57, 2,69, 2,97, 4,10-4,21, 4,61, 6,25, 6,53, 6,84-6,92, 6,98, 7,04-7,21, 7,29-7,32, 7,55-7,60.

Ví dụ 75: axit 3-[2-[(3S)-5-[3-(Xyclopentylsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypentoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 74(13). Theo quy cách này, hợp chất của ví dụ sau được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,55-1,63, 1,74-2,07, 2,52-2,56, 2,73, 2,84, 2,85-2,89, 3,53, 3,89, 4,09-4,19, 6,85, 6,93, 7,02, 7,08-7,19, 7,23.

Ví dụ 76: Metyl (R,E)-3-(2-((3-hydroxy-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl]propanoat

Trimetylsilyldiazometan (dung dịch hexan 2,0-M, 2,6 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 11 (500 mg) trong metanol (10 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Axit axetic được bổ sung vào dung dịch phản ứng được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan: etyl axetat = 7: 3 $\rightarrow$ 1: 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (495 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,03.

Ví dụ 77: Metyl 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-oxopent-4-enoxyl]phenyl]propanoat

Mangan dioxit (868 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 76 (495 mg) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 20 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (439 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,59-2,63, 2,88-2,92, 3,08-3,11, 3,68, 4,31-4,34, 6,80, 6,85-6,92, 7,12, 7,18-7,34, 7,42-7,56, 7,77-7,80.

Ví dụ 78: axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-oxopent-4-enoxy] phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 77 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho methyl (R,E)-3-(2-((3-hydroxy-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 77, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 11. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,44-2,48, 2,81-2,85, 3,22, 3,25,4,33-4,37, 6,82, 6,86, 6,97, 7,14-7,21, 7,29, 7,33-7,39, 7,48-7,52, 7,56-7,63, 7,79-7,81.

Ví dụ 79: axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-oxopentoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 78. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,47-2,51, 2,80-2,85, 2,88-2,91, 4,21-4,24, 6,85-6,95, 7,09-7,21, 7,44-7,48, 7,54, 7,74-7,76.

Ví dụ 80: axit 3-[2-[5-[3-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]-3-oxopentoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 78 $\rightarrow$ ví dụ 79 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 78, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 12(9). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,48-2,52, 2,80-2,96, 3,03-3,08, 4,25, 4,82, 6,85-6,94, 7,08-7,22.

Ví dụ 81: Isopropyl 3-(2-(pent-4-yn-1-yl oxy)phenyl)propanoat

Xesi cacbonat (9,39 g) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1 (3,00 g) trong N,N-dimetylacetamid (25 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 15 phút. 5-Clo-1-penthyn (Số đăng ký CAS: 14267-92-6) (1,63 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C khoảng 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với dietyl ete. Lỏng hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 0 → 5 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (2,40 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,13.

Ví dụ 82: Isopropyl (E)-3-(2-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,17 g) và 4-dimetylaminooxit benzoic (60,2 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 81 (1,00 g) trong heptan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C khoảng 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc sau đó. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 20 : 1 → 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (503 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,38.

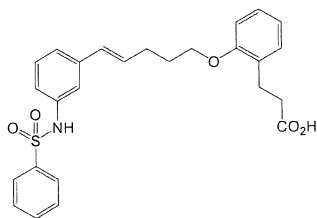
Ví dụ 83: Isopropyl (E)-3-(2-((5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 9 (168 mg), clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi (II) (0,035 g) và dung dịch trikali phosphat 2-M nước (0,67 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 82 (180 mg) trong THF (3 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C khoảng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lỏng hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 1 → 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (113 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,24.

Ví dụ 84: axit 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 52



Dung dịch lithi hydroxit nước 1 M (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 83 (146 mg) trong THF (0,5 mL) và metanol (0,1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 8 giờ. Axit hydrocloric 1 M được bổ sung vào dung dịch để lọc dung dịch axitic, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (105 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,95-2,03, 2,41-2,46, 2,57-2,61, 2,92-2,95, 4,03-4,06, 6,24, 6,36, 6,86, 6,90-6,95, 7,06-7,08, 7,11-7,19, 7,45-7,49, 7,55, 7,75-7,78.

Ví dụ 85: axit 3-[2-[(E)-5-[4-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 83 → ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 83, 1-(4-bromphenyl)-2-phenyletan-1-ol (Số đăng ký CAS: 20498-64-0). Theo quy cách này, hợp chất của ví dụ sau được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,97-2,03, 2,41-2,45, 2,67-2,71, 2,96-3,03, 4,04, 4,86-4,90, 6,23-6,30, 6,44, 6,83-6,89, 7,16-7,34.

Ví dụ 86: axit 3-[2-[(E)-5-[3-[(1R)-1-Hydroxy-2-phenyletyl]phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 83 → ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 83, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 21. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,20;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,00, 2,43, 2,64-2,70, 2,95-3,07, 4,04, 4,89, 6,28, 6,44, 6,83-6,89, 7,15-7,39.

Ví dụ 87: axit 3-[2-[(E)-5-[3-[(1S)-1-Hydroxy-2-phenyletyl]phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 21 $\rightarrow$ ví dụ 83 $\rightarrow$ ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng (S)-metyloxazaborolidin thay cho (R)-metyloxazaborolidin được sử dụng trong ví dụ 21 và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 83. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,20;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,00, 2,44, 2,66-2,70, 2,95-3,07, 4,04, 4,89, 6,28, 6,45, 6,83-8,89, 7,15-7,40.

Các ví dụ từ 87(1) đến (10)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 9 $\rightarrow$ ví dụ 83 $\rightarrow$ ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 3-bromanilin được sử dụng trong ví dụ 9, tương ứng với các hợp chất amin. Theo quy cách này, các hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Ví dụ 87(1): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-2-(triflometyl)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,08;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,92-1,99, 2,36-2,42, 2,64-2,68, 2,93-2,97, 3,99, 5,98, 6,02, 6,58-6,65, 6,81, 6,88, 7,00, 7,15-7,20, 7,39-7,45, 7,51-7,56, 7,65, 7,70-7,73.

Ví dụ 87(2): axit 3-[2-[(E)-5-[5-(Benzensulfonamido)-2-(triflometyl)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,97-2,04, 2,43-2,49, 2,74-2,78, 3,00-3,04, 4,04, 6,25-6,32, 6,66, 6,85, 6,91, 7,10-7,25, 7,44-7,48, 7,53-7,58, 7,84-7,87,

Ví dụ 87(3): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-5-(triflometyl)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,11;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,96-2,02, 2,41-2,46, 2,72-2,76, 2,97-3,01, 4,03, 6,31-6,40, 6,84, 6,90, 7,15-7,25, 7,43-7,48, 7,52-7,57, 7,79-7,82.

Ví dụ 87(4): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-(triflometyl)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,98-2,05, 2,45-2,50, 2,68-2,72, 2,97-3,01, 4,04, 6,36-6,47, 6,80-6,91, 7,15-7,22, 7,37-7,44, 7,51-7,55, 7,74-7,79.

Ví dụ 87(5): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-2-cyanophenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,01;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,95-2,02, 2,44-2,49, 2,64-2,68, 2,93-2,97, 4,01, 6,44, 6,60, 6,82, 6,88, 7,15-7,20, 7,31-7,32, 7,42-7,50, 7,52-7,60, 7,82-7,85.

Ví dụ 87(6): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-cyanophenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,98-2,04, 2,46-2,51, 2,57-2,61, 2,92-2,96, 4,04-4,07, 6,38-6,46, 6,87, 6,92, 7,16-7,20, 7,24, 7,34, 7,49-7,55, 7,60, 7,75-7,78.

Ví dụ 87(7): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-2,4-diclophenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,07;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,87-1,94, 2,36-2,41, 2,44-2,48, 2,81, 3,95, 6,25, 6,59, 6,74, 6,79, 7,03-7,08, 7,22, 7,39-7,43, 7,49-7,53, 7,67-7,70.

Ví dụ 87(8): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-4-metylsulfonylphenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,98-2,05, 2,46-2,50, 2,67-2,50, 2,77, 2,96-3,00, 4,03, 6,40-6,42, 6,84, 6,90, 7,16-7,22, 7,47-7,52, 7,58, 7,64, 7,71, 7,91-7,94.

Ví dụ 87(9): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)-5-metylsulfonylphenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,97-2,03, 2,44-2,49, 2,72-2,76, 2,97-3,03, 4,04, 6,36, 6,41-6,48, 6,84, 6,90, 7,15-7,22, 7,40, 7,45-7,49, 7,54-7,58, 7,77, 7,82-7,84.

Ví dụ 87(10): axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamidometyl)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,96-2,02, 2,39-2,44, 2,66-2,70, 2,93-2,97, 4,03, 4,12, 5,33, 6,24, 6,36, 6,83-6,90, 6,96-6,99, 7,14-7,21, 7,47-7,52, 7,54-7,59, 7,84-7,88.

Các ví dụ từ 88(1) đến (2)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 83 $\rightarrow$ ví dụ 35 $\rightarrow$ ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 83, tương ứng với các hợp chất halogenua. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Ví dụ 88(1): axit 3-[2-[5-[3-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]pentoxy] phenyl] propanoic

TLC: R_f 0,61 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,47-1,55, 1,67-1,74, 1,79-1,85, 2,58, 2,65, 2,88, 2,97-3,07, 3,96, 4,89, 6,79-6,88, 7,09-7,33.

Ví dụ 88(2): axit 3-[2-[5-[4-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]pentoxy]phenyl] propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,1;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,47-1,80, 2,48-2,56, 2,64-2,69, 2,82-2,88, 3,02-3,06, 3,95, 4,89-4,93, 6,79-6,87, 7,11-7,34.

Ví dụ 89: axit (R)-3-[2-[5-[3-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]pentoxy]phenyl] propanoic, hoặc axit (S)-3-[2-[5-[3-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)phenyl]pentoxy] phenyl] propanoic

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 88(1) được trải qua sự phân giải quang học dùng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IF (10 mm $\times$ 250 mm), pha động: CO_2 : axetonitril : metanol = 75 : 22,5 : 2,5, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học của ví dụ 88(1) được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IF (10 mm $\times$ 250 mm), pha động: CO_2 : axetonitril : metanol = 75 :

22,5 : 2,5, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, Nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì cho đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai là 14,9 phút và 19,1 phút, tương ứng.

Ví dụ 90: 4-Brom-N-metoxy-N-methylthiazol-2-carboxamit

N,O-Dimethylhydroxylamin hydroclorua (609 mg), diisopropyletylamin (2,5 mL) và 1-(clo-1-pyrrolidinylmetylen)pyrrolidinium hexaflophosphat (2,4 g) được bổ sung vào dung dịch của 4-bromthiazol-2-carboxylic axit (1,0 g) trong diclometan (9,6 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,0 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,3 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 91: 1-(4-Bromthiazol-2-yl)-2-phenyletan-1-on

Benzylmagie bromua (dung dịch dietyl ete 0,1 M, 40 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 90 (300 mg) trong dietyl ete (1 mL) ở 0°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 8 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (181 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,7 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 92: axit 3-[2-[(E)-5-[2-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)-1,3-thiazol-4-yl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 21 → ví dụ 83 → ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 91 thay cho 1-(3-bromphenyl)-2-phenyletanon được sử dụng trong ví dụ 21, sử dụng (RS)-metyloxazaborolidin thay cho (R)-metyloxazaborolidin được sử dụng trong ví dụ 21, và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 83. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,92-2,00, 2,41-2,48, 2,80-2,84, 2,85-2,90, 3,10-3,15, 4,01-4,06, 4,80-4,85, 5,83, 6,60-6,72, 6,85, 6,95, 7,14-7,18, 7,21-7,25.

Ví dụ 93: axit 3-[2-[(E)-5-[4-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)-1,3-thiazol-2-yl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 90 → ví dụ 91 → ví dụ 21 (trong đó (RS)-metyloxazaborolidin được sử dụng thay cho (R)-metyloxazaborolidin) → ví dụ 83 → ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng axit 2-bromthiazol-4-carboxylic thay cho axit 4-bromthiazol-2-carboxylic được sử dụng trong ví dụ 90, và việc sử dụng hợp chất halogenua tương ứng thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamit được sử dụng trong ví dụ 83. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,98-2,05, 2,41-2,47, 2,66-2,70, 2,96-3,00, 3,08, 3,34, 4,03, 5,18, 6,42-6,46, 6,58, 6,62, 6,83-6,89, 6,93, 7,16-7,25, 7,27-7,34.

Ví dụ 94: axit 3-[2-[5-[5-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)-1,3-thiazol-2-yl]pentoxy] phenyl] propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 35 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-(((R,E)-3-hydroxy-5-(3-((R)-1-hydroxy-2-phenyletyl)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 35, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 93. Theo quy cách này, hợp chất của ví dụ sau được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,56-1,64, 1,80-1,90, 2,57-2,61, 2,94, 3,05, 3,09-3,11, 3,96, 5,14, 6,80, 6,86, 7,14-7,25, 7,29-7,33, 7,46.

Ví dụ 95: axit 3-[2-[5-[2-(1-Hydroxy-2-phenyletyl)-1,3-thiazol-5-yl]pentoxy] phenyl] propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 35 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-(((R,E)-3-hydroxy-5-(3-((R)-1-hydroxy-2-phenyletyl)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 35, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 92. Theo quy cách này, hợp chất của ví dụ sau được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,51-1,59, 1,68-1,85, 2,57-2,61, 2,84, 2,90, 3,09, 3,27, 3,97, 5,14, 6,81, 6,86, 7,13-7,25, 7,28-7,32, 7,39.

Ví dụ 95(1): 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]-N-metylsulfonylpropanamit

Metansulfonamit (102 mg), 1-etyl-3-(3-Dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (124 mg) và DMAP (78,7 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 84 (100 mg) trong DMF (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 23 giờ. Axit hydrocloric 1 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1 → 0 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (80,7 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra. Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,97-2,04, 2,37-2,42, 2,64-2,67, 2,96-2,99, 3,19, 4,05, 6,22, 6,33, 6,73, 6,85-6,92, 7,06-7,08, 7,13-7,17, 7,21, 7,41-7,45, 7,50-7,54, 7,76-7,78.

Ví dụ 95(2): 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxylphenyl]propanamit

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 31 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 31, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 84. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,98;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,95-2,02, 2,40-2,45, 2,60-2,64, 3,03-3,07, 4,04, 5,55, 5,82, 6,29, 6,34-6,41, 6,86, 6,89-6,95, 7,03-7,06, 7,11-7,22, 7,41-7,44, 7,49-7,53, 7,82-7,85, 8,25.

Ví dụ 95(3): N-[3-[(E)-5-[2-(2-Cyanoetyl)phenoxy]pent-1-enyl]phenyl]benzensulfonamit

Pyridin (0,052 mL) và trifloaxit axetic anhydrua (67,8 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 95(2) (100 mg) trong THF (1 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 1 giờ. Metanol và dung dịch natri hydroxit lỏng 1-M được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (91,0 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,95-2,02, 2,37-2,42, 2,61-2,65, 2,95-2,99, 4,03, 6,20, 6,34, 6,49, 6,84-6,94, 7,05-7,25, 7,41-7,46, 7,51-7,55, 7,75-7,78.

Ví dụ 95(4): N-[3-[(E)-5-[2-[2-(1H-Tetrazol-5-yl)ethyl]phenoxy]pent-1-enyl]phenyl]benzensulfonamit

Trimethylsilyl azit (44,0 mg) và dibutyltin oxit (24,0 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 95(3) (43,0 mg) trong toluen (0,5 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat : metanol = 50 : 50 : 3 $\rightarrow$ 0 : 100 : 3). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (15,0 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,92-1,99, 2,34-2,39, 3,11-3,15, 3,30-3,34, 4,02, 6,20, 6,30, 6,83-6,90, 7,30-7,22, 7,39-7,43, 7,49-7,53, 7,76-7,78.

Ví dụ 95(5): Isobutyl (E)-(3-(5-(2-(3-amino-3-oxopropyl)phenoxy)pent-1-en-1-yl)phenyl)(phenylsulfonyl)cacbamit

Triethylamin (0,20 mL) và isobutyl cloformat (110 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 84 (100 mg) trong THF (1 mL) được làm mát dưới đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 10 phút. Amoniac (dung dịch nước 28%, 0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1 $\rightarrow$ 0 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (120 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,11.

Ví dụ 95(6): N-[3-[(E)-5-[2-[2-(1H-1,2,4-Triazol-5-yl)ethyl]phenoxy]pent-1-enyl]phenyl]benzensulfonamit

N,N-Dimethylformamit dimetyl acetal (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 95(5) (120 mg) trong DMF (0,2 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C khoảng 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó axit axetic (1 mL) và hydrazin monohydrat (0,1 mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C khoảng 3 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch natri bicarbonat lỏng bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được

được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1 $\rightarrow$ 0 : 1). Dung dịch natri hydroxit lỏng 2M (0,2 mL) được bổ sung vào dung dịch của lượng dư thu được (48 mg) trong metanol (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với dung dịch natri dihydro phosphat 1 M, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat : metanol = 50 : 50 : 3 $\rightarrow$ 0 : 100 : 3). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (24,0 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,90;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,95-2,02, 2,38-2,43, 3,08-3,18, 4,04, 6,22, 6,32, 6,84-6,89, 6,94-6,97, 7,02, 7,07-7,21, 7,39-7,43, 7,49-7,53, 7,67, 7,75-7,77, 8,04.

Ví dụ 96: Isopropyl (E)-3-(2-((4-hydroxy-6-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)hex-5-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 2 $\rightarrow$ ví dụ 3 $\rightarrow$ ví dụ 4 $\rightarrow$ ví dụ 5 $\rightarrow$ ví dụ 7 $\rightarrow$ ví dụ 8 $\rightarrow$ ví dụ 10 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 2-(2-brometyl)-1,3-dioxan được sử dụng trong ví dụ 2, 2-(3-brompropyl)-1,3-dioxan. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,43 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 97: axit 3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 96. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,82-1,95, 2,67-2,71, 2,98-3,02, 3,97-4,04, 4,36-4,40, 6,20, 6,52, 6,83, 6,87-6,91, 7,00-7,04, 7,10-7,21, 7,40-7,45, 7,49-7,54, 7,66, 7,78-7,81.

Ví dụ 98: Isopropyl (R,E)-3-(2-((4-hydroxy-6-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)hex-5-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat, hoặc isopropyl (S,E)-3-(2-((4-hydroxy-6-(3-(phenylsulfonamido) phenyl)hex-5-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 96 được trải qua sự phân giải quang học dùng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IC (20 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 85 : 15, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học theo ví dụ 96 được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IC(10 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 85 : 15, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì cho đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai là 13,6 phút và 15,8 phút, tương ứng.

Ví dụ 99: axit (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enoxy]phenyl]propanoic, hoặc axit (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, chất có hoạt tính quang học tương ứng với đỉnh thứ nhất mà được tạo ra trong ví dụ 98. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,82-1,95, 2,67-2,71, 2,98-3,02, 3,97-4,04, 4,36-4,40, 6,20, 6,52, 6,83, 6,87-6,91, 7,00-7,04, 7,10-7,21, 7,40-7,45, 7,49-7,54, 7,66, 7,78-7,81.

Ví dụ 100: axit (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enoxy]phenyl]propanoic, hoặc axit (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, chất có hoạt tính quang học tương ứng với đỉnh thứ hai mà được tạo ra trong ví dụ 98. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,82-1,95, 2,67-2,71, 2,98-3,02, 3,97-4,04, 4,36-4,40, 6,20, 6,52, 6,83, 6,87-6,91, 7,00-7,04, 7,10-7,21, 7,40-7,45, 7,49-7,54, 7,66, 7,78-7,81.

Ví dụ 101: axit 3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhexoxy] phenyl] propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 97, Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58-1,67, 1,72-2,00, 2,65-2,09, 2,93-3,07, 3,59-3,65, 3,95-4,05, 6,82-6,93, 6,98-7,01, 7,12-7,22, 7,40-7,45, 7,50-7,54, 7,77-7,80.

Ví dụ 102: axit (R)-3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhexoxy]phenyl]propanoic hoặc axit (S)-3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhexoxy] phenyl]propanoic

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 101 được trải qua sự phân giải quang học dùng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IB (20 mm $\times$ 250 mm), pha động: CO_2 : axetonitril : metanol = 80 : 18 : 2, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học của ví dụ 101 được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IB (20 mm $\times$ 250 mm), pha động: CO_2 : axetonitril : metanol = 80 : 18 : 2, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, Nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì cho đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai là 9,6 phút và 12,3 phút, tương ứng.

Ví dụ 103: axit 3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-oxohexoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 78 $\rightarrow$ ví dụ 79 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 78, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 97. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,45 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,01-2,10, 2,61-2,75, 2,83, 2,96, 3,96, 6,78-6,82, 6,86-6,91, 6,96, 7,10, 7,14-7,21, 7,42, 7,51, 7,68-7,84.

Các ví dụ từ 104(1) đến (2)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 81 $\rightarrow$ ví dụ 82 $\rightarrow$ ví dụ 83 $\rightarrow$ ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

được sử dụng trong ví dụ 81, hợp chất phenol tương ứng. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 104(1): axit 2-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]axetic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,01;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,89-1,96, 2,33-2,38, 3,67, 4,01, 6,14, 6,29, 6,68, 6,85-6,94, 7,00-7,28, 7,39-7,43, 7,48-7,52, 7,74-7,77,

Ví dụ 104(2): axit 4-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]butanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,07;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,93-2,00, 2,37-2,43, 2,70, 4,00, 6,21, 6,33, 6,82-6,92, 7,04-7,19, 7,40-7,44, 7,49-7,53, 7,75-7,78.

Các ví dụ từ 105(1) đến (3)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 81 $\rightarrow$ ví dụ 82 $\rightarrow$ ví dụ 83 $\rightarrow$ ví dụ 84 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho 5-clo-1-penthyne được sử dụng trong ví dụ 81, tương ứng với các hợp chất halogenua. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 105(1): axit 3-[2-[(E)-4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]but-3-enoxyl]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,01;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,52-2,56, 2,67-2,71, 2,88-2,92, 4,10-4,13, 6,31, 6,46, 6,86, 6,93-6,98, 7,09-7,20, 7,44-7,49, 7,52-7,57, 7,75-7,78.

Ví dụ 105(2): axit 3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]hex-5-enoxyl]phenyl]propanoic

TLC: R_f 0,44 (hexan : etyl axetat = 1 : 1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,65-1,76, 1,77-1,88, 2,25-2,31, 2,69-2,75, 2,99-3,05, 3,99, 6,18, 6,33, 6,83, 6,89, 6,95-7,00, 7,10-7,21, 7,44, 7,53, 7,67, 7,81.

Ví dụ 105(3): axit 3-[2-[(E)-7-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]hept-6-enoxyl]phenyl]propanoic

TLC: R_f 0,44 (hexan : etyl axetat = 1 : 1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,61-1,73, 1,77-1,88, 2,27, 2,76-2,82, 3,02-3,07, 4,01, 6,29-6,33, 6,83-6,93, 7,08-7,23, 7,45, 7,53, 7,84, 8,75.

Ví dụ 106: Metyl 3-(2-((4-hydroxy-5-(3-(phenylsulfonamido) phenyl)pentyl)oxy) phenyl) propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 84 (200 mg) được hòa tan trong etyl axetat (1 mL). Metanol (1 mL) và trimetylsilyldiazometan (dung dịch hexan 2-M, 0,3 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được hòa tan trong diclometan (2 mL). Dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa (2 mL) và m-cloperoxyaxit benzoic (171 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Dung dịch natri thiosulfat lỏng bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong metanol (2 mL), 5% paladi-cacbon (20 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ dưới không khí có hydro. Dung dịch phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 70 : 30 $\rightarrow$ etyl axetat). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (53 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,31 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 107: axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxypentoxyl]phenyl] propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 106. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,60 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50-1,68, 1,68-1,74, 1,77-2,00, 2,61-2,70, 2,72-2,79, 2,92-2,99, 3,87, 3,95-4,05, 6,82-7,03, 7,15-7,21, 7,38-7,45, 7,48-7,53, 7,77,

Ví dụ 108: Etyl 3-(2-(4-oxobutyl)phenyl)propanoat

Natri hydro cacbonat (0,56 g) và 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Số đăng ký CAS: 87413-09-0) (1,13 g) được bổ sung vào dung dịch của etyl 3-[2-(4-

hydroxybutyl]phenyl]propanoat (Số đăng ký CAS: 864677-94-1) (0,56 g) trong diclometan (9 mL) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicarbonat lỏng bão hòa, và dung dịch thu được sau đó được tách với diclometan. Lớp hữu cơ rửa với dung dịch natri thiosulfat lỏng bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (0,34 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,30 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 109: axit 3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic

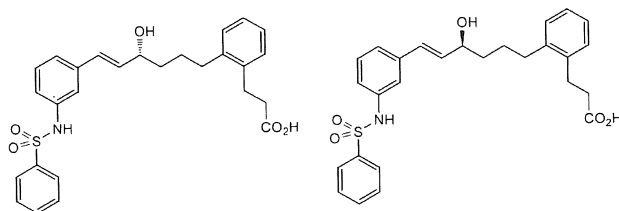
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 4 → ví dụ 5 → ví dụ 7 → ví dụ 8 → ví dụ 10 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-(3-oxopropoxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 4, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 108. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,60-1,79, 2,66-2,72, 2,97-3,01, 4,30-4,35, 6,16, 6,49, 6,98-7,07, 7,13-7,17, 7,40-7,53, 7,77-7,79.

Ví dụ 110: axit (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic, hoặc (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 53



Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 109 được trải qua sự phân giải quang học dùng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IC (20 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 85 : 15, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học của ví dụ 109 được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IC(10 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : metanol = 85 : 15, tốc độ dòng chảy: 30

mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì cho đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai là 12,4 phút và 14,4 phút, tương ứng.

Ví dụ 111: axit 3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhexyl]phenyl]propanoic

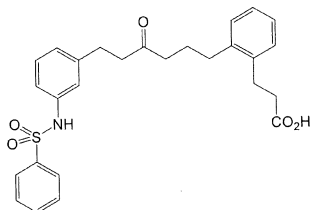
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 109. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,37-1,61, 2,39-2,58, 2,84, 6,79-6,81, 6,98-7,08, 7,30-7,42, 7,61-7,63.

Ví dụ 112: axit 3-[2-[6-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-4-oxohexyl]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 54



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 78 → ví dụ 79 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 78, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 109. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,75-1,83, 2,44-2,47, 2,54-2,61, 2,65-2,69, 2,75-2,79, 2,92-2,96, 6,90-6,94, 7,09-7,14, 7,18, 7,43-7,48, 7,54, 7,74-7,76.

Ví dụ 113: Isopropyl 3-(2-((5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl) propanoat

Triethylamin (6 mL), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (100 mg) và đồng (I) iodua (50 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 81 (1,5 g) và hợp chất được tạo ra trong ví dụ 9 (1,7 g) trong DMF (6 mL), và dung dịch thu được được

khuấy ở 60°C qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1 → 0 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,57 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,39 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 114: axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-ynoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 113. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,06-2,12, 2,55-2,59, 2,64-2,67, 2,92-2,96, 4,13-4,16, 6,87, 6,95, 7,03-7,07, 7,12-7,20, 7,45-7,50, 7,56, 7,74-7,77,

Ví dụ 115: Isopropyl (R)-3-(2-((5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 113 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-(pent-4-yn-1-yl oxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 113, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,12.

Ví dụ 116: Isopropyl (R)-3-(2-((3-hydroxy-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

TBAF (Dung dịch THF 1,0-M, 0,48 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 115 (170 mg) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 20 phút. Dung dịch phản ứng được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 3 → hexan : etyl axetat = 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (82,8 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,12.

Ví dụ 117: axit 3-[2-[(3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-ynoxy]phenyl]propanoic

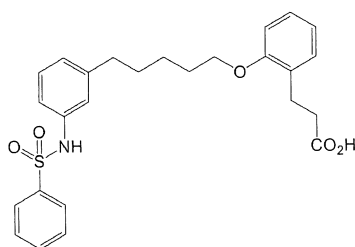
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 116. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,93;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,19-2,30, 2,57-2,60, 2,91-2,95, 4,16-4,26, 4,85, 6,88, 6,96, 7,07-7,22, 7,46-7,51, 7,57, 7,75-7,77,

Ví dụ 118: axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 55



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 33 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic được sử dụng trong ví dụ 33, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 114. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,42 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,42-1,49, 1,58-1,65, 1,75-1,82, 2,55, 2,67, 2,95, 3,95, 6,80-6,97, 7,10-7,21, 7,27, 7,40, 7,49, 7,76.

Ví dụ 119: Isopropyl (Z)-3-(2-((5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Chất xúc tác của Lindlar (chứa paladi trong lượng 5% theo trọng lượng) (10,0 mg) và quinolin (12,8 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 113 (100 mg) trong etyl axetat (10 mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 5 giờ dưới không khí có hydro. Dung dịch phản ứng được tinh sạch bởi sắc ký

cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (92,3 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,23.

Ví dụ 120: axit 3-[2-[(Z)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 119. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,89-1,95, 2,37-2,43, 2,49-2,53, 2,83-2,87, 3,97-4,00, 5,74, 6,38, 6,83-6,89, 6,96-7,02, 7,13-7,19, 7,41-7,45, 7,51, 7,72-7,76.

Ví dụ 121: axit 3-[2-[(Z,3R)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 119 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho isopropyl 3-(2-((5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)phenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 119, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 116. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,92;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,00-2,07, 2,44-2,48, 2,77-2,80, 4,02, 4,11, 4,75, 5,72, 6,46, 6,83-6,88, 6,92-7,04, 7,12-7,18, 7,42-7,47, 7,52, 7,74-7,77,

Ví dụ 122: Etyl (E)-3-(2-(3-(benziloxy)-2-hydroxypropoxy)phenyl)acrylat

Benzyl glycidyl ete (6,57 g) được bổ sung vào dung dịch etyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat (Số đăng ký CAS: 6236-62-0) (1,92 g) và diisopropyletylamin (0,69 mL) trong hexametylphosphoromit (20 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C khoảng 19 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và sau đó được đổ vào nước, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (2,66 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,33 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 123: Etyl (E)-3-(2-(3-(benziloxy)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)phenyl)acrylat

tert-Butyldimetylsilyl clorua (330 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 122 (300 mg) và imidazol (200 mg) trong DMF (3 mL) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 9 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (380 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,41 (hexan : etyl axetat = 9 : 1).

Ví dụ 124: Etyl 3-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-hydroxypropoxy)phenyl)propanoat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 123 (380 mg) và 5% paladi trên cacbon (50% ướt, 180 mg) trong etanol (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ dưới không khí có hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (290 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,34 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 125: Etyl 3-(2-(2-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)-3-oxopropoxy)phenyl) propanoat

1,1,1-Triacetoxo-1,1-Dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (390 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 124 (290 mg) và natri hydro cacbonat (190 mg) trong metylen clorua (3 mL) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với metylen clorua. Lớp hữu cơ rửa với dung dịch natri thiosulfat lỏng bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (250 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,40 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

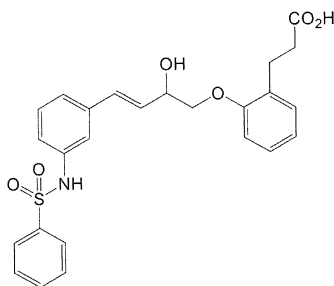
Ví dụ 126: Etyl (E)-3-(2-((2-hydroxy-4-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)but-3-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 45 → ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 116 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho (R)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-1-oxobutan-2-yl benzoat được sử dụng trong ví dụ 45, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 125. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,43 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 127: axit 3-[2-[(E)-4-[3-(Benzenesulfonamido)phenyl]-2-hydroxybut-3-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 56



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzenesulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-en-1-yl]oxy]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 126. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,59-2,72, 2,93-3,08, 4,00, 4,17, 4,68-4,72, 6,40, 6,64, 6,84, 6,90-6,94, 7,03-7,07, 7,13-7,22, 7,38-7,52, 7,76-7,79.

Ví dụ 128: Etyl (S,E)-3-(2-((2-hydroxy-4-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)but-3-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat, hoặc etyl (R,E)-3-(2-((2-hydroxy-4-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)but-3-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 126 được trải qua sự phân giải quang học dùng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IB (20 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : 2-propanol = 83 : 17, tốc độ dòng chảy: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Các chất có hoạt tính quang học của ví dụ 126 được tạo ra dưới các điều kiện phân giải quang học được phân tích bằng SFC (Cột được sử dụng: Daicel Corporation CHIRALPAK-IB(10 mm × 250 mm), pha động: CO₂ : 2-propanol = 83 : 17, tốc độ dòng chảy: 30 mL/phút, áp suất: 100 bar, bước sóng: 220 nm, nhiệt độ cột: 35°C). Kết quả là, thời gian duy trì cho đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai là 12,6 phút và 14,6 phút, tương ứng.

Ví dụ 129: axit 3-[2-[(E)-4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-2-hydroxybut-3-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, chất có hoạt tính quang học tương ứng với đỉnh thứ nhất mà được tạo ra trong ví dụ 128. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,59-2,72, 2,93-3,08, 4,00, 4,17, 4,68-4,72, 6,40, 6,64, 6,84, 6,90-6,94, 7,03-7,07, 7,13-7,22, 7,38-7,52, 7,76-7,79.

Ví dụ 130: axit 3-[2-[(E)-4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-2-hydroxybut-3-enoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, chất có hoạt tính quang học tương ứng với đỉnh thứ hai mà được tạo ra trong ví dụ 128. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,59-2,72, 2,93-3,08, 4,00, 4,17, 4,68-4,72, 6,40, 6,64, 6,84, 6,90-6,94, 7,03-7,07, 7,13-7,22, 7,38-7,52, 7,76-7,79.

Ví dụ 131: N-(3-Bromphenyl)-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit

Triethylamin (1,6 mL), DMAP (177 mg) và benzensulfonic axit anhydrua (1,9 g) được bổ sung vào dung dịch 3-bromanilin (500 mg) trong diclometan (10 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (950 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: R_f 0,30 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 132: N-(3-(4-Hydroxybut-1-in-1-yl)phenyl)-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit

Triethylamin (1,5 mL), 3-butyn-1-ol (220 mg), đồng iodua (40 mg) và bis(triphenylphosphin paladi) diclorua (147 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 131 (949 mg) trong DMF (4 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 80°C khoảng 2 giờ. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (771 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,30 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 133: N-(3-(4-Hydroxybutyl)phenyl)-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamid

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 132 (600 mg) và 20% paladi hydroxit trên cacbon (50% wet, 150 mg) trong metanol (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 9 giờ dưới không khí có hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (575 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00.

Ví dụ 134: axit 3-[3-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]propanoic

Metyl 3-(3-hydroxyphenyl)propanoat (22 mg), DIAD (82 mg) và triphenylphosphin (40 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 133 (45 mg) trong THF (0,5 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Dung dịch natri hydroxit lỏng 5-N (0,4 mL) được bổ sung vào dung dịch của lượng dư thu được trong metanol (0,5 mL) và 1,2-dimetoxyetan (0,5 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 45°C khoảng 19 giờ. Axit hydrocloric 2 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (14 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,66-1,75, 2,61, 2,74, 2,94, 3,94, 6,71-6,73, 6,79-6,86, 6,91-7,00, 7,14, 7,21, 7,37-7,41, 7,47-7,52, 7,72-7,74.

Các ví dụ từ 135(1) đến (6)

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 134 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho metyl 3-(3-hydroxyphenyl)propanoat được sử dụng trong ví dụ 134, hợp chất phenol tương ứng. Theo quy cách này, các hợp chất của các ví dụ sau được tạo ra.

Ví dụ 135(1): axit 3-[4-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,64-1,74, 2,55-2,61, 2,86, 3,91, 6,80-6,84, 6,92-6,94, 7,11-7,15, 7,42-7,46, 7,50-7,54, 7,73-7,76.

Ví dụ 135(2): axit 4-[2-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]butanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,77-1,83, 1,96-2,03, 2,48, 2,60, 2,71-2,75, 3,97, 6,82, 6,87-6,90, 7,05-7,07, 7,11-7,20, 7,39-7,43, 7,47-7,52, 7,78-7,81.

Ví dụ 135(3): axit 4-[3-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]butanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,74, 1,95-2,02, 2,40, 2,59, 2,65, 3,93, 6,71-6,78, 6,86, 6,93-6,95, 7,12-7,21, 7,39-7,43, 7,48-7,52, 7,74-7,77,

Ví dụ 135(4): axit 2-[2-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]axetic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,94;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,68-1,72, 2,57, 3,65, 3,96, 6,80-6,94, 7,13, 7,21-7,24, 7,37-7,42, 7,47-7,52, 7,74-7,77,

Ví dụ 135(5): axit 2-[3-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]axetic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,74-1,77, 2,57-2,60, 3,66, 3,98, 6,83-6,86, 6,91-6,96, 7,11, 7,19-7,26, 7,36-7,43, 7,48-7,52, 7,75-7,78.

Ví dụ 135(6): axit 3-[2-[4-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]butoxy]phenyl]propanoic

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,86, 2,61, 2,66-2,70, 2,97-3,01, 3,97, 6,82, 6,87-6,91, 7,03-7,06, 7,12-7,21, 7,40-7,44, 7,48-7,53, 7,60, 7,78-7,81.

Ví dụ 136: Isopropyl (E)-3-(2-((5-(3-nitrophenyl)-3-oxopent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 10 → Ví dụ 77 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho N-(3-bromphenyl)benzensulfonamid được sử dụng trong ví dụ 10, 3-bromnitrobenzen. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,43 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 137: Isopropyl (E)-3-(2-((3,3-diflo-5-(3-nitrophenyl)pent-4-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 136 (205 mg) được hòa tan trong diclometan (0,4 mL), bis(2-metoxetyl)aminosulfur triflorua (1,5 mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 ngày. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 90 : 10 → etyl axetat). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (29 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,66 (hexan : etyl axetat = 2 : 1).

Ví dụ 138: axit 3-[2-[(E)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3,3-diflopent-4-enoxyl]phenyl]propanoic

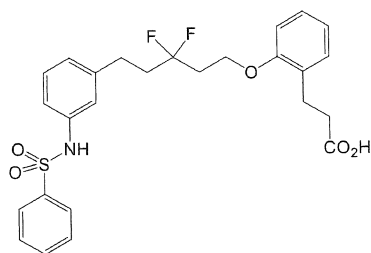
Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 55 → Ví dụ 56 → Ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho (R,E)-5-(2-((E)-3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenoxy)-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat được sử dụng trong ví dụ 55, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 137, Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,22 (hexan : etyl axetat = 1 : 2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,50-2,62, 2,72, 2,93, 4,20, 6,30, 6,80-6,95, 7,05, 7,12-7,25, 7,43, 7,53, 7,78, 7,89.

Ví dụ 139: axit 3-[2-[5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-3,3-diflopentoxyl]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 57



108

lỏng bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (3,96 g) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,96.

Ví dụ 142: (S,E)-N-(3-(4,5-Dihydroxypent-1-en-1-yl)phenyl)benzensulfonamit

Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch toluen 0,5 M, 15,3 mL) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 141 (1,04 g) trong 1,2-dimetoxyetan (15 mL) ở -78°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ tương tự khoảng 10 phút. Dung dịch của N-(3-formylphenyl)benzensulfonamit (Số đăng ký CAS: 151721-35-6) (800 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (5 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở -78°C , và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 1). Lượng dư thu được được hòa tan trong metanol (3 mL), sau đó axit hydrocloric 2 M (3 mL) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm mát trong đá, sau đó được trung hòa với dung dịch natri hydroxit lỏng 2M, và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 0 $\rightarrow$ 9 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (675 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,73.

Ví dụ 143: (S,E)-1-Hydroxy-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-2-yl benzoat

t-Butyldimetylclosilan (0,7-M DMF dung dịch, 2 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 142 (450 mg) và imidazol (131 mg) trong DMF (5 mL) vượt quá 5 phút được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát trong đá, sau đó imidazol (131 mg) và t-butyldimetylclosilan (213 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được hòa tan trong diclometan (5 mL), và sau đó pyridin (0,42 mL), benzoyl clorua (215 mg) và DMAP (15,7 mg) được bổ sung vào dung dịch

được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát trong đá, sau đó benzoyl clorua (215 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ. Dung dịch natri bicarbonat lỏng bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 1 → 2 : 1). Lượng dư thu được được hòa tan trong THF (3 mL) và axit axetic (0,30 mL), sau đó TBAF (Dung dịch THF 1,0-M, 1,6 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 12 giờ. Dung dịch natri bicarbonat lỏng bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 1 → 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (292 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,97,

Ví dụ 144: (S,E)-1-Iod-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-2-yl benzoat

Imidazol (68,6 mg) và triphenylphosphin (106 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 143 (147 mg) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ phòng. Iodin (102 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát trong đá, sau đó triphenylphosphin (26,0 mg) và iodin (25,0 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 30 phút. Dung dịch phản ứng được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 7 : 1 → 3 : 2). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (121 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,20.

Ví dụ 145: (S,E)-1-(2-(3-Isopropoxy-3-oxopropyl)phenoxy)-5-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-4-en-2-yl benzoat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 13,1 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1 (68,4 mg) trong DMF (0,5 mL) được làm mát dưới đá, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 15 phút. Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 144 (60 mg) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C khoảng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat

= 7 : 1 $\rightarrow$ 3 : 2). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (12,1 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,29.

Ví dụ 146: axit 3-[2-[(E,2S)-5-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]-2-hydroxypent-4-enoxylphenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 57 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho (R,E)-5-(2-((E)-3-metoxypent-1-en-1-yl)phenoxy)-1-(3-(phenylsulfonamido)phenyl)pent-1-en-3-yl benzoat được sử dụng trong ví dụ 57, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 145. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,95

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2,50, 2,59-2,65, 2,95-2,99, 3,95-4,02, 4,09, 6,29, 6,43, 6,86-6,96, 7,08-7,10, 7,12-7,20, 7,44-7,48, 7,54, 7,75-7,77,

Ví dụ 147: axit 2-(3-Nitrophenetoxy)acetic

Dung dịch 2-(3-nitrophenyl)etanol (Số đăng ký CAS: 52022-77-2) (2,00 g) trong DMF (4 mL) được làm lạnh đến 0°C , sau đó natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,7 g) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 15 phút. Isopropyl bromaxetat (2,6 g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất este (1,80 g) được tạo ra. Hợp chất este được hòa tan trong metanol (15 mL), sau đó natri hydroxit (dung dịch nước 2 N, 10 mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào axit hydrocloric 2 M, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,15 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,05-3,07, 3,84-3,87, 4,14, 7,48, 7,58-7,60, 8,09-8,14.

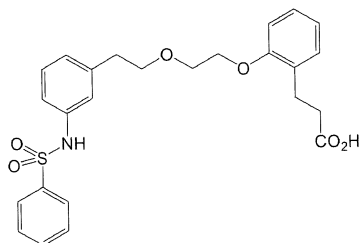
Ví dụ 148: 2-(3-Nitrophenetoxy)etan-1-ol

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 147 (1,15 g) và 4-metylmorphilin (0,8 mL) trong THF (10 mL) được làm lạnh đến 0°C, và sau đó isobutyl cloformat (0,8 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút để tạo ra nguyên liệu rắn trắng, và nguyên liệu rắn trắng được lọc ra. Dịch lọc được làm lạnh đến 0°C, sau đó natri borohydrua (1,15 g) được bổ sung vào dịch lọc, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 10 phút, sau đó giá trị nhỏ của nước được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (1,15 g) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,82, 3,00-3,03, 3,56-3,58, 3,69-3,78, 7,47, 7,56-7,58, 8,07-8,13.

Ví dụ 149: axit 3-[2-[2-[2-[3-(Benzensulfonamido)phenyl]etoxy]etoxy]phenyl]propanoic

Biểu thức hóa học 58



Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 54 → ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 148 thay cho (R,E)-5-hydroxy-1-(3-nitrophenyl)pent-1-en-3-yl benzoat được sử dụng trong ví dụ 54 và việc sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1 thay cho methyl (E)-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-enoat được sử dụng trong ví dụ 54. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 0,99;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,70-2,80, 3,17-3,18, 3,56-3,60, 3,68-3,71, 4,05-4,08, 6,84-6,96, 7,09-7,19, 7,50-7,60, 7,74-7,76.

Ví dụ 150: tert-Butyl (S)-2-(3-(1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl)axetat

Brom-(2-tert-butoxy-2-oxo-etyl)kẽm (a 0,5-M Dung dịch THF, 9 mL) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (76 mg) được bổ sung vào dung dịch của (1S)-1-(3-bromphenyl)-2-

phenyl-ethanol (412 mg) trong THF (0,5 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 70°C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (296 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,40 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 151: tert-Butyl 2-(3-((1S)-2-phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)phenyl)axetat

3,4-Dihydro-2H-pyran (239 mg) và pyridinium 4-toluensulfonat (71 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 150 (296 mg) trong diclometan (2 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ. Dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (341 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,60 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 152: 2-(3-((1S)-2-Phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)phenyl)etan-1-ol

Nước (0,15 mL) và lithi borohydrua (187 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 151 (341 mg) trong THF (4 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 40°C khoảng 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được tách với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (236 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,50 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 153: tert-Butyl 2-(3-((1S)-2-phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)phenetoxy)axetat

tert-Butyl bromaxetat (424 mg) và natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 87 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 152 (236 mg) trong DMF (2 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2,5 giờ. Dung dịch natri clorua

nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (250 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,60 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 154: 2-(3-((1S)-2-Phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)phenetoxy)etan-1-ol

Nước (0,1 mL) và lithi borohydrua (123 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 153 (250 mg) trong THF (0,5 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 40°C khoảng 2,5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (107 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,30 (hexan : etyl axetat = 1 : 1).

Ví dụ 155: Isopropyl (S)-3-(2-(2-(3-(1-hydroxy-2-phenylethyl)phenetoxy)etoxy)phenyl)propanoat

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1 (90 mg), triphenylphosphin (114 mg) và 1,1-(azodicarbonyl)dipiperidin (110 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 154 (107 mg) trong diclometan (1 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 5 : 1) để tạo ra hợp chất este (181 mg). Nước (0,8 mL) và axit axetic (3,2 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất este (181 mg) trong THF (0,6 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 7 giờ. Dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 4 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (97 mg) có giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

TLC: Rf 0,20 (hexan : etyl axetat = 4 : 1).

Ví dụ 156: axit 3-[2-[2-[2-[3-[(1S)-1-Hydroxy-2 phenylethyl]phenyl]etoxy]etoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 155. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,59-2,63, 2,90-2,94, 3,00-3,03, 3,76-3,80, 3,84-3,86, 4,10-4,13, 4,88, 6,82, 7,13-7,21, 7,22-7,32.

Ví dụ 157: axit 3-[2-[2-[2-[3-[(1R)-1-Hydroxy-2-phenyletyl]phenyl] etoxy]etoxyl]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 150 $\rightarrow$ ví dụ 151 $\rightarrow$ ví dụ 152 $\rightarrow$ ví dụ 153 $\rightarrow$ ví dụ 154 $\rightarrow$ ví dụ 155 $\rightarrow$ ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho (1S)-1-(3-bromphenyl)-2-phenyl-ethanol được sử dụng trong ví dụ 150, hợp chất được tạo ra trong ví dụ 21. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,00;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,58-2,62, 2,90-2,95, 2,99-3,06, 3,77-3,81, 3,84-3,86, 4,10-4,13, 4,88, 6,82, 6,88, 7,13-7,21, 7,25-7,32.

Ví dụ 158: tert-Butyl (trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexyl)cacamat

Dung dịch của methyl trans-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]propanoat (500 mg) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C , sau đó dung dịch của lithi borohydrua (72,8 mg) trong THF (1 mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 15 phút sau đó ở 50°C khoảng 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (429 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,95-1,28, 1,44, 1,53-1,60, 1,75-1,78, 1,98-2,01, 2,27-2,31, 3,36, 3,62, 4,36.

Ví dụ 159: tert-Butyl (trans-4-(3-oxopropyl)cyclohexyl)cacamat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 158 (429 mg) trong diclometan (8,3 mL) được làm lạnh đến 0°C , sau đó 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (848

mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat lỏng bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (429 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,96-1,28, 1,44, 1,53-1,60, 1,62-1,75, 1,98-2,01, 2,42-2,46, 3,36, 4,38.

Ví dụ 160: Ethyl (E)-5-(trans-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)pent-2-enoat

Dung dịch của etyl diethylphosphonoaxetat (747 mg) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C, natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 145 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C khoảng 15 phút. Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 159 (429 mg) trong THF (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được tách với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 → 1 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (270 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,95-1,38, 1,44, 1,53-1,59, 1,74-1,77, 1,98-2,01, 2,17-2,31, 3,36, 4,09-4,17, 4,35, 5,78-5,83, 6,91-7,00.

Ví dụ 161: Ethyl 5-(trans-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)pentanoat

Paladi trên cacbon (54 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 160 (270 mg) trong etanol (10 mL), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ dưới không khí có hydro. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Celite (tên thương mại), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (282 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,95-1,38, 1,44, 1,53-1,59, 1,74-1,77, 1,98-2,01, 2,17-2,31, 3,36, 4,09-4,17, 4,35, 5,78-5,83, 6,91-7,00.

Ví dụ 162: tert-Butyl (trans-4-(5-hydroxypentyl)cyclohexyl)cacbammat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 161 (282 mg) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C, lithi borohydrua (36 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C khoảng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat

lỏng bão hòa, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (270 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,92-1,32, 1,44, 1,53-1,60, 1,73-1,78, 1,98-2,01, 2,26-2,31, 3,36, 3,64, 4,36.

Ví dụ 163: 5-(trans-4-Aminoxyclohexyl)pentan-1-ol hydroclorua

Hydro clorua (dioxan dung dịch 4,0-M, 6 mL) được bổ sung vào hợp chất được tạo ra trong ví dụ 162 (140 mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1,5 giờ, và được cô đặc sau đó. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (180 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,88-0,97, 1,15-1,42, 1,73-1,76, 1,90-1,93, 2,91, 3,36-3,75, 7,86.

Ví dụ 164: 5-(trans-4-(Phenylsulfonamido)cyclohexyl)pentyl benzen sulfonat

Dung dịch của hợp chất được tạo ra trong ví dụ 163 (180 mg) trong pyridin (2 mL) và diclometan (2 mL) được làm lạnh đến 0°C , và DMAP (5 mg) được bổ sung vào dung dịch. Benzensulfonyl clorua (0,14 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào axit hydrocloric 1 M, và dung dịch thu được được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với dung dịch natri bicarbonat lỏng bão hòa và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (180 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,84-0,89, 1,07-1,83, 3,04-3,09, 3,98-4,27, 7,51-8,07,

Ví dụ 165: Isopropyl 3-(2-((5-(trans-4-(phenylsulfonamido)cyclohexyl) pentyl)oxy) phenyl) propanoat

Xesi cacbonat (377 mg) được bổ sung vào dung dịch hợp chất được tạo ra trong ví dụ 164 (180 mg) trong 1-metyl-2-pyrrolidon (2 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, và dung dịch thu được được tách với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô với natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư thu được được tinh sạch bởi sắc ký cột gel silica (hexan : etyl axetat = 10 : 0 $\rightarrow$ 2 : 1). Theo quy cách này, hợp chất chuẩn (60 mg) có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,83-0,92, 1,07-1,84, 2,53-2,57, 2,89-2,93, 3,04-3,12, 3,92-3,95, 4,26-4,27, 4,96-5,02, 6,79-6,86, 7,13-7,17, 7,48-7,59, 7,87-7,89.

Ví dụ 166: axit 3-[2-[5-[4-(Benzensulfonamido)xyclohexyl]pentoxy]phenyl]propanoic

Các quy trình được thiết kế tương tự như là trong ví dụ 11 được thực hiện bằng cách sử dụng, thay cho propan-2-yl 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoat được sử dụng trong ví dụ 11, hợp chất este được tạo ra trong ví dụ 165. Theo quy cách này, hợp chất chuẩn có các giá trị đặc tính vật lý được biểu diễn dưới đây được tạo ra.

Thời gian giữ trong HPLC (phút): 1,20;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,83-0,92, 1,07-1,83, 2,64-2,68, 2,92-2,96, 3,05-3,13, 3,93-3,96, 4,42-4,43, 6,80-6,88, 7,14-7,20, 7,48-7,59, 7,87-7,89.

Dưới đây, các ví dụ thử nghiệm sinh học sẽ được biểu diễn. Các tác dụng của các hợp chất theo sáng chế được xác nhận bằng các phương pháp thí nghiệm này

Ví dụ thử nghiệm sinh học 1: thử nghiệm trong ống nghiệm (*in vitro*) sử dụng các tế bào Schwann

(Phương pháp thử nghiệm)

(1) Điều chế các tế bào Schwann ở chuột

Hạch thần kinh (được viết tắt như là “DRG”, ở đây) được cắt ra từ chuột mới sinh từ 0 đến 2 ngày tuổi trong bàn thí nghiệm sạch và được thu thập trong DMEM. Sau khi thu thập, ống được ly tâm ở 400 g, ở nhiệt độ phòng khoảng 3 phút, sau đó huyền phù được loại bỏ, và dung dịch collagenase 0,25% được bổ sung. Dung dịch thu được được ủ ở 37°C khoảng 30 phút để phân tán và phân tách DRG được cắt, và sau đó được ly tâm ở nhiệt độ phòng ở 400 g khoảng 3 phút, sau đó huyền phù được loại bỏ, và sau đó 0,25% Trypsin/EDTA và DNaseI được bổ sung. Sau khi ủ ở 37°C khoảng 30 phút, trypsin được bất hoạt với DMEM được bổ sung với 10% FBS (10%FBS-DMEM), và sự ly tâm được thực hiện ở nhiệt độ phòng ở 400 g khoảng 3 phút. Huyền phù được loại bỏ, sau đó 10% FBS-DMEM được bổ sung vào phần dư để điều chế sự tạo huyền phù tế bào, và sau đó sự tạo huyền phù tế bào được cho phép đi qua màng lọc (đường kính: 70 μm). Số lượng các tế bào trong sự tạo huyền phù tế bào đi qua bộ lọc được đếm để điều chế dung dịch có nồng độ $2,0 \times 10^5$ tế bào/mL, và sự tạo huyền phù được tạo trong đĩa trong-đen 96 giếng được phủ nhiều D lysin trong lượng 100 μL /giếng và sau đó được nuôi cấy một cách thông kê trong tủ cấy CO_2 dưới các điều kiện gồm 5% CO_2 , 95% không khí và 37°C.

(2) Bổ sung hợp chất

Môi trường nuôi cấy trong đĩa nuôi cấy tế bào được loại bỏ bằng sự hút mà sử dụng máy hút, và sau đó DMEM được bổ sung với 1% FBS được thẩm tách và 100 $\mu\text{mol/L}$ dibutyryl cyclic AMP được bổ sung. Sau đó, dung dịch của hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong DMSO được bổ sung, và dung dịch thu được được cấy một cách tĩnh trong tủ cấy CO₂ dưới các điều kiện gồm 5% CO₂, 95% không khí và nhiệt độ 37°C. Nồng độ cuối cùng của hợp chất theo sáng chế ở mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào được điều chỉnh đến 0,1, 0,3, 1 hoặc 3 $\mu\text{mol/L}$.

(3) Nhuộm miễn dịch tế bào

Ba ngày sau khi điều trị với hợp chất, formaldehyt được bổ sung vào mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào, và đĩa nuôi cấy tế bào được cho phép để giữ ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút hoặc dài hơn. Huyền phù được loại bỏ, và sau đó dung dịch 0,3% tritonX-100 được bổ sung vào mỗi giếng, và sau đó đĩa nuôi cấy tế bào được cho phép để giữ ở nhiệt độ phòng khoảng 20 phút hoặc dài hơn. Huyền phù được loại bỏ, sau đó 5- $\mu\text{g/mL}$ kháng thể kháng myelin được liên kết với glycoprotein (kháng thể kháng MAG) dung dịch được bổ sung vào mỗi giếng, và sau đó đĩa nuôi cấy tế bào được cho phép để giữ ở nhiệt độ phòng khoảng 60 phút hoặc dài hơn hoặc ở 4°C (khoảng chấp nhận được: từ 1 đến 9°C) qua đêm. Mỗi giếng được rửa với dung dịch 0,1% tritonX-100 3 lần, sau đó 10- $\mu\text{g/mL}$ Dung dịch IgG kháng chuột Alexa flor 488 được bổ sung vào mỗi giếng, và sau đó đĩa nuôi cấy tế bào được cho phép để giữ ở nhiệt độ phòng khoảng 60 phút hoặc dài hơn hoặc ở 4°C qua đêm. Mỗi giếng được rửa với dung dịch 0,1% tritonX-100 4 lần, và sau đó 1- $\mu\text{g/mL}$ dung dịch Hoechst33342 được bổ sung vào mỗi giếng để nhuộm nhân.

(Phương pháp đánh giá)

Vùng dương tính Mag và số lượng các nhân tế bào trong ảnh huỳnh quang được tính. Đối với mỗi vùng dương tính Mag và số lượng các nhân tế bào, tổng các giá trị được thu trong 5 vùng được xem/giếng được xác định. Các giá trị được dùng như là giá trị đối với vùng dương tính Mag và giá trị đối với số lượng các nhân tế bào, tương ứng, ở mỗi giếng. Sau đó, giá trị được xác định bằng cách phân chia giá trị đối với vùng dương tính Mag ở mỗi giếng bằng giá trị đối với số lượng các nhân tế bào trong giếng (nghĩa là MAG/giá trị số lượng các nhân tế bào) được tính. Sự thúc đẩy tốc độ biệt hóa tế bào Schwann được xác định đối với mỗi trong các tá được lỏng phù hợp với công thức sau.

Công thức toán 1

Sự thúc đẩy tốc độ biệt hóa tế bào Schwann đối với tá được lỏng (%) = $\{(\text{MAG của hợp chất theo sáng chế/giá trị số lượng các nhân tế bào}) - A\}/(B - A) \times 100$

A: MAG/giá trị số lượng các nhân tế bào trong đĩa chưa được xử lý

B: MAG/giá trị số lượng các nhân tế bào của tá được lỏng

(Các kết quả)

Sự thúc đẩy tốc độ biệt hóa tế bào Schwanns (% tá được lỏng) đối với các tá được lỏng trong trường hợp trong đó mỗi trong các hợp chất theo sáng chế được bổ sung ở nồng độ 0,3 hoặc 3 $\mu\text{mol/L}$ được biểu diễn dưới đây. Từ các kết quả này, được xem xét rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh tiềm năng.

Bảng 1

Ví dụ số	% tá được lỏng		Ví dụ số	% tá được lỏng	
	0,3 $\mu\text{mol/L}$	3 $\mu\text{mol/L}$		0,3 $\mu\text{mol/L}$	3 $\mu\text{mol/L}$
10	86,2	593,4	37	170,6	914,9
11	113,7	248,1	39	211,3	322,6
12(1)	120,0	274,5	74(13)	79,9	184,2
12(5)	146,7	234,5	74(15)	204,5	428,1
12(6)	143,5	435,1	74(16)	212,0	300,5
12(7)	110,8	379,4	74(17)	85,6	252,4
12(8)	157,9	458,8	74(19)	187,0	270,0
12(11)	202,8	505,4	75	181,0	244,4
13(15)	219,1	325,8	77	115,1	255,6
13(16)	169,9	376,9	84	161,9	445,3
13(19)	142,1	598,0	93	107,7	373,7
26	195,5	438,6	103	198,7	353,9
28	187,8	628,2	112	255,0	503,7
32(1)	408,0	1007,4	139	208,6	541,0
32(2)	340,3	787,5	149	159,6	644,6
36	125,7	732,1	166	103,7	464,6

Ví dụ thử nghiệm sinh học 2: Thử nghiệm sử dụng mô hình chuột được cảm ứng streptozotocin

Để đánh giá tác dụng điều trị của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế trên bệnh ngoài biên thần kinh đái tháo đường, thử nghiệm trong cơ thể (*in vivo*) mà sử dụng mô hình streptozotocin được thực hiện.

(Phương pháp thử nghiệm)

(1) Mô hình sản xuất

Mô hình được tạo ra bằng dùng streptozotocin trong tĩnh mạch (được viết tắt như là “STZ”, ở đây) một lần ở lượng dùng 55 mg/kg đến chuột.

(2) Sự đo lường ngưỡng cảm đau

Chuột được đặt trong chuồng được đo lường acryl trong suốt một hoặc nhiều lần khoảng 10 phút hoặc dài hơn đến tận khi việc dùng STZ bắt đầu. Theo quy cách này, chuột được thích ứng với môi trường đo lường. Tám sợi von Frey tương ứng có trọng lượng 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 và 15 g được áp dụng theo chiều dọc đến mặt sau của chuột từ dưới sàn lưới kim loại. Khi phản ứng trốn thoát nhanh chóng hoặc rung mình được quan sát, nó được xác định rằng phản ứng dương tính xảy ra (nghĩa là “phản ứng được quan sát”). Mỗi trong các hợp chất theo sáng chế được dùng một lần một ngày qua đường miệng trong thời điểm từ ngày 14 đến ngày 28 sau khi dùng STZ, trong đó lượng dùng của mỗi trong các hợp chất là 0,03, 0,3 hoặc 3 mg/kg. Ngưỡng cảm đau được đo 2 giờ sau khi dùng mỗi trong các hợp chất theo sáng chế ở thời điểm trước việc dùng STZ, 14 ngày sau khi dùng STZ (nghĩa là ngày bắt đầu của việc dùng của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế), 21 ngày sau khi dùng STZ (nghĩa là 7 ngày sau khi bắt đầu việc dùng hợp chất), 28 ngày sau khi dùng STZ (nghĩa là 14 ngày sau khi bắt đầu việc dùng hợp chất), và 35 ngày sau khi dùng STZ (nghĩa là 7 ngày sau khi ngưng việc dùng hợp chất).

(Phương pháp đánh giá)

Ngưỡng cảm đau được đo bằng phương pháp lên-xuống phù hợp với phương pháp của Chaplan et. al. (J Neurosci Methods. 1994;53:55-63). Tốc độ cải thiện ở ngưỡng cảm đau được tính phù hợp với công thức sau.

Công thức toán 2

Tốc độ cải thiện ngưỡng cảm đau (%) = $(\text{ngưỡng cảm đau trên mỗi trong các số ngày trôi qua sau khi dùng STZ} - B) / (A - B) \times 100$

A: Ngưỡng cảm đau trước khi dùng STZ

B: Ngưỡng cảm đau trên 14 ngày trôi qua sau khi dùng STZ

(Các kết quả)

Các kết quả của các ngưỡng cảm đau và tốc độ cải thiện ngưỡng cảm đau được thu khi mỗi trong các hợp chất theo sáng chế được dùng ở lượng dùng 0,3 mg/kg được biểu diễn Fig.1 v Bảng 2, tương ứng. Đối với tất cả các hợp chất, tác dụng giảm đau mạnh mẽ chống lại bệnh lý thần kinh ngoại biên được quan sát. Đối với hợp chất của ví dụ 11, ví dụ, sự cải thiện trong ngưỡng cảm đau được quan sát từ 7 ngày sau khi bắt đầu việc dùng hợp chất, và tác dụng này được kéo dài thậm chí 7 ngày sau khi ngưng việc dùng. Do đó, tác dụng giảm đau lâu dài được xác nhận.

Bảng 2

Ví dụ số	Tốc độ cải thiện ngưỡng cảm đau (%)							
	Sau việc dùng đơn lẻ bắt đầu		7 ngày sau khi bắt đầu việc dùng		14 ngày sau khi bắt đầu việc dùng		7 ngày sau khi ngưng việc dùng	
11	-14,6	6,37	26,6	9,30	27,1	8,39	41,1	13,71
12(1)	6,2	5,72	17,4	17,19	44,6	11,54	9,1	13,37
13(15)	-15,4	14,26	15,9	7,17	8,5	11,50	7,1	9,51
13(16)	-6,0	3,87	25,8	5,28	29,6	8,19	-7,8	14,90
36	3,6	7,07	57,1	13,78	64,2	13,02	57,4	10,74
37	-11,9	10,78	61,3	16,58	78,9	9,85	58,7	19,84
74(13)	2,6	1,69	28,3	7,44	57,3	17,63	76,3	13,41
84	5,7	2,48	35,0	16,24	49,9	11,50	58,8	12,51

Ví dụ thử nghiệm sinh học 3: Thử nghiệm đo lường chất chuyển hóa phản ứng

Phức hợp của chất chuyển hóa phản ứng của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế và glutathion amoni bậc bốn (QA-GSH) được bán định lượng bởi LC/MS/MS (Soglia JR et al., Chem. Res. Toxicol. 19(3), 480-490, 2006), và lượng chất chuyển hóa phản ứng phụ thuộc NADPH được đo.

Đối với đệm phosphat 100-mM (pH 7,4) (187,5 μ L) được bổ sung 20 mg/mL microsomal gan người (Xenotech) trong lượng 12,5 μ L (nồng độ cuối cùng: 1 mg/ mL), 10 mmol/L QA-GSH trong lượng 25 μ L (nồng độ cuối cùng: 1 mmol/L), và 0,5 mmol/L dung dịch của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế (DMSO : axetonitril : nước = 5 : 38 : 57) trong lượng 5 μ L (nồng độ cuối cùng của hợp chất: 10 μ mol/L). Dung dịch thu được được ủ trước trong sự nhúng trong nước ở 37°C khoảng 3 phút, và sau đó 25 mmol/L NADPH được bổ sung trong lượng 20 μ L (nồng độ cuối cùng: 2 mmol/L) đến dung dịch để bắt đầu phản ứng. Sau khi phản ứng được thực hiện khoảng 1 giờ, 500 μ L IS-chứa axetonitril được trộn với dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng. Phức hợp của chất chuyển hóa phản ứng và QA-GSH (nghĩa là sản phẩm cộng QA-GS) được tạo ra trong mẫu kết thúc phản ứng được phân tích bởi LC/MS/MS. Sự đo lường cũng được thực hiện trên chất nội chuẩn (IS) đối với sản phẩm cộng QA-GS.

Nồng độ của sản phẩm cộng QA-GS được tính phù hợp với công thức sau.

Công thức toán 3

Nồng độ của sản phẩm QA-GS = (Diện tích đỉnh tương ứng với sản phẩm cộng QA-GS)/(diện tích đỉnh tương ứng với IS) $\times$ (nồng độ của IS)

(Các kết quả)

Nồng độ của sản phẩm cộng QA-GS của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế là thấp. Ví dụ, tất cả các nồng độ của sản phẩm cộng QA-GSs của các hợp chất theo các ví dụ

Ví dụ thử nghiệm sinh học 4: Thử nghiệm Hand-1EST

Độc tính sinh sản và phát triển của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế được đo sử dụng POCA (thương hiệu đã được đăng ký) Hand1-EST (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) sử dụng, như là thước đo, số lượng tế bào sống và hiệu quả biệt hóa trong quá trình biệt hóa từ tế bào ES chuột đến cơ tim (Le Coz F et al., J. Toxicol., 40(2):251-61. 2015).

1000-mg/mL dung dịch của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế trong DMSO được điều chế. 1000-mg/mL dung dịch của mỗi trong các hợp chất theo sáng chế trong DMSO được hòa tan với môi trường nuôi cấy biệt hóa cơ tim để điều chế 1000- μ g/mL dung dịch của hợp chất (nồng độ cuối cùng DMSO: 0,1%). Dung dịch được pha loãng 3 lần liên tục với môi trường nuôi cấy biệt hóa cơ tim (nồng độ cuối cùng DMSO: 0,1%) trong khi xác nhận sự xuất hiện hoặc vắng mặt sự kết tủa bằng mắt thường, và nồng độ trong đó không được kết tủa được quan sát được ghi nhận như là sự hòa tan tối đa.

Tế bào cơ ES (mỗi trong các tế bào cơ ES được chuyển nạp với vùng khởi động đối với gen Hand1 đánh dấu sự biệt hóa cơ tim và gen luciferase được đặt ở vùng hạ lưu của vùng khởi động sử dụng pGL4,17 dưới dạng vector) được tạo huyền phù ở môi trường nuôi cấy duy trì ở trạng thái không được biệt hóa, và dung dịch thu được được tạo trong đĩa 60 mm được phủ gelatin và sau đó được nuôi cấy khoảng 2 đến 3 ngày. Sau khi việc nuôi cấy được thực hiện khoảng 2 đến 3 ngày, tế bào Hand1-ES được xử lý trypsin được nuôi cấy thứ cấp ở nồng độ 2×10^6 tế bào/5 mL trong đĩa 60mm được phủ gelatin và sau đó được nuôi cấy qua đêm. Sau đó, tế bào Hand1-ES được xử lý trypsin được tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy biệt hóa cơ tim, và dung dịch thu được được tạo trong đĩa 96 giếng hình chữ U PrimeSurface (thương hiệu đã được đăng ký) ở nồng độ 750 tế bào/50 μ L/giếng và sau đó được nuôi cấy khoảng 2 giờ. Sau 2 giờ, 50 μ L môi trường nuôi cấy biệt hóa cơ tim chứa mỗi trong các hợp chất theo sáng chế hoặc chất kiểm soát tích cực 5-FU được bổ sung (nồng độ cuối cùng của hợp chất theo sáng chế: 1000, 333, 111, 37,0, 12,3, 4,12 và 1,37 μ g/mL; nồng độ cuối cùng của 5-FU: 1, 0,333, 0,111, 0,0370, 0,0123, 0,00412 và 0,00137 μ g/mL; nồng độ cuối cùng của DMSO: 0,1%) khoảng 5 ngày. Sau khi các hợp chất theo sáng chế hoặc 5-FU được tiếp xúc với tế bào khoảng 5 ngày, để xác định số lượng tế bào sống, CellTiter-Fluor (thương hiệu đã được đăng ký) (Promega) được bổ sung và sự phát huỳnh quang ở bước sóng kích thích Ex của 390 nm và bước sóng phát huỳnh quang Em 505 nm được đo sử dụng bộ đọc đĩa SpectraMax M5e (Molecular Devices). Hơn nữa, để xác định tính hiệu quả biệt hóa, Steady Glo (thương hiệu đã

được đăng ký) (Promega) được bổ sung và sự phát huỳnh quang được đo sử dụng bộ đọc đĩa SpectraMax M5e. Độ hòa tan tối đa, nồng độ trong đó số lượng tế bào sống được ức chế bởi 50% và nồng độ trong đó hiệu quả biệt hóa được ức chế bởi 50%, mà được xác định nêu trên, được nhập vào phần mềm phân tích đặc biệt phần mềm phân tích POCA Hand1-EST để xác định nguy cơ gây quái thai. Tiêu chí cho việc xác định là như sau: nguy cơ thấp: Xác suất ít hơn 0,52; nguy cơ cao: xác suất là 0,52 hoặc nhiều hơn (Nagahori et al., Toxicology Letters 259,44-51).

(Các kết quả)

Giữa các hợp chất theo sáng chế, mỗi trong các hợp chất của các ví dụ 84, 86 và 87 có xác suất ít hơn 0,52, và do đó được xem xét rằng các hợp chất này có nguy cơ gây quái thai thấp.

Các ví dụ điều chế

Ví dụ điều chế 1

Các thành phần được biểu diễn dưới đây được trộn với nhau theo quy cách thông thường và hỗn hợp được nén thành viên nén. Theo quy cách này, 10.000 viên nén mỗi viên chứa 10 mg thành phần hoạt tính trên mỗi viên nén được tạo ra.

- Axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic: 100 g

- Carboxymetyl xenluloza kali: 20 g

- Magie stearat: 10 g

- Xenluloza vi tinh thể: 870 g

Ví dụ điều chế 2

Các thành phần được biểu diễn dưới đây được trộn với nhau theo quy cách thông thường, sau đó hỗn hợp được lọc thông qua bộ lọc bụi, sau đó dịch lọc được gói trong ống trong thể tích 5 ml mỗi ống, và mỗi ống được tiệt trùng nhiệt với nồi hấp. Theo quy cách này, 10,000 ống mỗi ống chứa thành phần hoạt hóa trong lượng 20 mg/ống được tạo ra.

- axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic: 200 g

- Manitol: 20 g

- Nước cất: 50 L

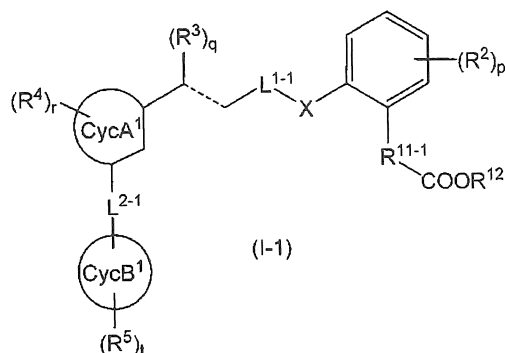
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sửa chữa và/hoặc bảo vệ thần kinh tiềm năng, và do đó hữu ích đối với sự ngăn ngừa và/hoặc xử lý các bệnh liên kết với bệnh thần kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức tổng quát (I-1)

Công thức hóa học I



trong công thức hóa học, R^{11-1} thể hiện nhóm C2-4 alkylen, L^{1-1} thể hiện nhóm C3-4 alkylen mạch thẳng mà được thể một cách tùy ý bởi 1 đến 2 R^{L1a} , $CycA^1$ và $CycB^1$ độc lập thể hiện vòng cacboxyclic đơn vòng C5-6, L^{2-1} thể hiện (1) $-NH-S(O)_2-$ hoặc (2) $-CH(OH)-CH_2$, R^{12} thể hiện (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl;

R^2 thể hiện (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl, p thể hiện số nguyên của 0 đến 3, trong đó, khi p là 2 hoặc nhiều hơn, nhiều R^2 có thể giống hoặc khác nhau;

X thể hiện (1) CH_2 hoặc (2) nguyên tử oxy;

R^{L1a} thể hiện (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm hydroxyl, (3) nhóm oxo hoặc (4) nhóm C1-2 alkyl, trong đó: khi có ít nhất hai R^{L1a} , nhiều R^{L1a} có thể giống hoặc khác nhau, và khi mỗi trong hai R^{L1a} được liên kết với nguyên tử cacbon đơn là nhóm C1-2 alkyl, nhóm C1-2 alkyl có thể tạo thành vòng cacboxyclic bão hòa C3-5 với nguyên tử cacbon mà nhóm C1-2 alkyl được liên kết;

Công thức hóa học 2

----- thể hiện liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba;

R^3 thể hiện (1) nguyên tử hydro, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm hydroxyl, (4) nhóm C1-2 alkyl;

Công thức hóa học 3

trong trường hợp mà ----- là liên kết đơn và q là 2, nhiều R^3 có thể giống hoặc khác nhau;

R^4 thể hiện (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm hydroxyl, (3) nhóm C1-4 alkyl, (4) nhóm C1-4 haloalkyl, (5) nhóm C1-4 alkoxy, (6) nhóm C1-4 haloalkoxy, (7) nhóm xyano, hoặc (8) nhóm -SO₂-C1-2 alkyl, và r thể hiện số nguyên của 0 đến 6, trong đó, khi r là 2 hoặc nhiều hơn, nhiều R^4 có thể giống hoặc khác nhau;

R^5 thể hiện (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-6 alkyl, (3) nhóm C2-6 alkenyl, (4) nhóm C2-6 alkynyl, (5) nhóm C1-6 haloalkyl, (6) nhóm C2-6 haloalkenyl, (7) nhóm C2-6 haloalkynyl, (8) nhóm C1-6 alkoxy, hoặc (9) nhóm C1-6 haloalkoxy, và t thể hiện số nguyên của 0 đến 6, trong đó, khi t là 2 hoặc nhiều hơn, nhiều R^5 có thể giống hoặc khác nhau,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó X là nguyên tử oxy.

3. Hợp chất hoặc muối của nó sau, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là:

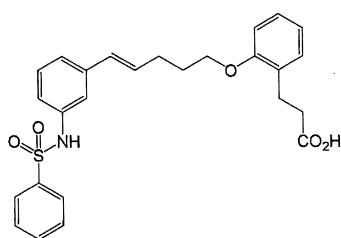
- (1) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic,
- (2) axit 3-[2-[(3S)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoxyl]phenyl]propanoic,
- (3) axit 3-[2-[(3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypentoxyl]phenyl]propanoic,
- (4) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[4-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic,
- (5) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(cyclopentylsulfonylamino)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic,
- (6) axit 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)-2-methylphenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]propanoic,
- (7) axit 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3-hydroxypent-4-enoxyl]phenyl]butanoic,
- (8) axit 3-[2-[(E)-4-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-2-hydroxybut-3-enoxyl]phenyl]propanoic,
- (9) axit (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic,

- (10) axit (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-4-hydroxyhex-5-enyl]phenyl]propanoic,
 (11) axit 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic,
 (12) axit 3-[2-[5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic,
 (13) axit 3-[2-[(3S)-3-hydroxy-5-[3-[(1R)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic,
 (14) axit 3-[2-[(3S)-3-hydroxy-5-[3-[(1S)-1-hydroxy-2-phenylethyl]phenyl]pentoxy]phenyl]propanoic,
 (15) axit 3-[2-[2-[2-[3-(benzensulfonamido)phenyl]etoxy]etoxy]phenyl]propanoic,
 (16) axit 3-[2-[6-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-4-oxohexyl]phenyl]propanoic, hoặc
 (17) axit 3-[2-[5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]-3,3-difluoropentoxy]phenyl]propanoic, hoặc muối của nó.

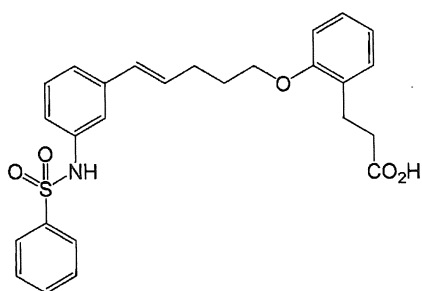
4. Axit 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic hoặc muối của nó.

5. Axit 3-[2-[(E)-5-[3-(benzensulfonamido)phenyl]pent-4-enoxy]phenyl]propanoic.

6. Hợp chất có cấu trúc sau:



7. Muối của hợp chất, trong đó hợp chất có cấu trúc sau:



8. Dược phẩm bao gồm hợp chất được thể hiện bởi công thức tổng quát (I-1) hoặc muối của nó theo điểm 1.

9. Tác nhân để thúc đẩy sự biệt hóa tế bào Schwann bao gồm hợp chất được thể hiện bởi công thức tổng quát (I-1) hoặc muối của nó theo điểm 1.

10. Tác nhân dự phòng và/hoặc điều trị bệnh lý thần kinh, bao gồm hợp chất được thể hiện bởi công thức tổng quát (I-1) hoặc muối của nó theo điểm 1.

1/1

Fig. 1

