



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

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

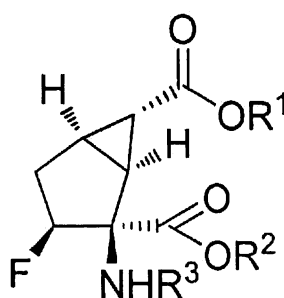
(11) 
1-0019462

(51)⁷ **C07C 229/50, A61K 31/265, 31/357, (13) B**
38/00, A61P 9/00, 21/02, 25/00, 25/08,
25/14, 25/16, 25/20, 25/24, 25/28,
25/30, 31/22, 43/00, C07C 237/04,
237/20, 271/24, 321/16, C07D 317/40

(21) 1-2014-04404 (22) 31.05.2013
(86) PCT/JP2013/065202 31.05.2013 (87) WO2013/180271A1 05.12.2013
(30) 2012-126162 01.06.2012 JP
2013-052574 15.03.2013 JP
(45) 25.07.2018 364 (43) 25.02.2015 323
(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan
(72) HASHIHAYATA, Takashi (JP), OTAKE, Norikazu (JP), MIYAKOSHI, Naoki (JP),
SAKAGAMI, Kazunari (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **TIỀN DƯỢC CHẤT CỦA AXIT AMIN CHỨA FLO VÀ THUỐC CHỨA TIỀN DƯỢC CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến tiền dược chất của hợp chất axit amin chứa flo có công thức chung (I) mà tạo thành axit amin chứa flo - đây là chất chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2, hoặc muối được dụng của nó. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến tiền dược chất làm gia tăng sự tiếp xúc trong cơ thể và gia tăng khả năng hấp thụ qua miệng và khả năng hấp thụ qua niêm mạc khác của hợp chất mà tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 làm chất để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các bệnh liên quan, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ, và các bệnh tâm-thần kinh khác; và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu, và các rối loạn thần kinh khác.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tiền dược chất của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic, là chất chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (metabotropic glutamate receptor) (sau đây gọi là hợp chất gốc hoặc hợp chất có công thức (IV)). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến tiền dược chất của axit chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic, hợp chất này được mong đợi là hữu dụng để làm chất phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm, như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh rối loạn lo âu và các bệnh liên quan, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ và các bệnh tâm-thần kinh khác, và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các rối loạn thần kinh khác.

Sáng chế cũng đề cập đến tiền dược chất được tạo ra từ hợp chất gốc tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa và kết quả là nâng cao khả năng hấp thụ qua niêm mạc như khả năng hấp thụ qua miệng và gia tăng sự hấp thụ trong cơ thể của hợp chất gốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, các nghiên cứu tách dòng liên tục của gen thụ thể glutamat đã được thực hiện, với phát hiện ra rằng các thụ thể glutamat có nhiều tiểu loại. Hiện nay, các thụ thể glutamat nói chung được chia thành hai loại: “các thụ thể ionotropic có cấu trúc kênh ion” và “các thụ thể metabotropic liên kết G-protein”. Ngoài ra, các thụ thể ionotropic glutamat được chia thành ba nhóm: NMDA, α -amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionat (AMPA) và các thụ thể kainat (tài liệu phi sáng chế 1), trong khi thụ thể glutamat hướng

chuyển hóa được chia thành tám nhóm, từ mGluR1 đến mGluR8 (các tài liệu phi sáng chế 2 và 3). Thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 có trong các presynap của hệ thần kinh glutamatergic và đóng vai trò làm tự thụ thể, do vậy ngăn ngừa sự giải phóng quá mức axit glutamic (các tài liệu phi sáng chế 4 và 5). Do hệ thần kinh glutamatergic liên quan đến các chức năng tâm-thần kinh khác nhau, do đó hợp chất tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 có thể là hữu hiệu để phòng hoặc điều trị các bệnh tâm-thần kinh cấp tính và mãn tính và các bệnh thần kinh.

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic làm chất chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 đã được bộc lộ (tài liệu sáng chế 1). Các giá trị EC_{50} thể hiện hoạt tính chủ vận là 29,4 nM và 45,4 nM lần lượt đối với mGluR2 và mGluR3, và khẳng định rằng chất chủ vận có hiệu quả trong việc ngăn chặn hoạt động quá mức do phenxyclidin ở mô hình chuột bị bệnh tâm thần phân liệt, với giá trị ED_{50} được ghi nhận là 5,1 mg/kg. Chất chủ vận có hiệu quả ngăn chặn thói quen lắc lư đầu do phenxyclidin và phản ứng tránh có điều kiện ở mô hình bệnh tâm thần phân liệt (các tài liệu phi sáng chế 6 và 7).

Tuy nhiên, khả năng hấp thụ qua miệng của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic là kém ở khỉ. Điều này gợi ý là có thể khả năng hấp thụ qua miệng cũng kém ở người.

Có hai cách chính để đạt được sự gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc (ví dụ, khả năng hấp thụ qua miệng) của các hợp chất. Một là phương pháp thay đổi cấu trúc hóa học của chúng và cách kia là phương pháp tạo ra chế phẩm mà không làm thay đổi các cấu trúc hóa học của chúng. Phương pháp đầu tiên bao hàm việc gắn nhóm cải biến nhỏ như nhóm alkyl hoặc nhóm axyl vào phần tử thể phản ứng như nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino của các hợp chất để tạo thành các tiền dược chất.

Các hợp chất được ưu tiên làm tiền dược chất nêu trên là các hợp chất mà tồn tại ổn định ở dạng tiền dược chất trước khi hấp thụ, thể hiện sự hấp thụ gia tăng sau khi được tạo thành các tiền dược chất và được chuyển hóa nhanh

thành hợp chất gốc bằng cách hóa học hoặc bằng enzym ở ruột non, gan và/hoặc huyết tương trong khi và/hoặc sau khi hấp thụ.

Tuy nhiên, việc phát triển các tiền dược chất lý tưởng thỏa mãn tất cả các điều kiện nêu trên là khó khăn. Ví dụ, các dẫn xuất tiền dược chất có liên kết este hầu như bị thủy phân, điều này có thể có ảnh hưởng lớn đến độ ổn định hóa học trước khi hấp thụ. Đối với các dẫn xuất tiền dược chất có liên kết amit, sự thay đổi lớn về các tính chất vật lý của các hợp chất có thể có ảnh hưởng lớn đến khả năng hấp thụ qua niêm mạc như khả năng hấp thụ qua miệng. Ngoài ra, liên kết amit ít bị thủy phân, điều này có thể có ảnh hưởng lớn đến sự chuyển hóa sinh học của các hợp chất thành các hợp chất gốc và nồng độ huyết tương. Ngoài ra, việc dự đoán profin dược động học của các tiền dược chất là khó khăn do các enzym kiểm soát sự chuyển hóa sinh học của tiền dược chất thành hợp chất gốc là đặc hiệu cơ chất và cụ thể, ví dụ, sự trở ngại lập thể của phần tử thế được đưa vào để tạo thành các tiền dược chất ngăn cản phản ứng của các enzym. Vì các lý do này nên việc gia tăng nồng độ huyết tương của hợp chất gốc bằng cách ước tính sự gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc (ví dụ, khả năng hấp thụ qua miệng) của các tiền dược chất và sự biến đổi của chúng thành hợp chất gốc là không dễ dàng.

Thực tế, tài liệu sáng chế 1 mô tả chung về các tiền dược chất của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic, nhưng không bộc lộ một cách chính xác về các tiền dược chất này. Cho đến năm 1999, khi đơn theo tài liệu sáng chế được nộp, không có ví dụ nào thành công về sự tạo thành các tiền dược chất.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: JP H11-279129 A.

Các tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế 1: Science, 258, 59, 7-603, 1992;

Tài liệu phi sáng chế 2: J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993;

Tài liệu phi sáng chế 3: Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995;

Tài liệu phi sáng chế 4: Neuropharmacol., 40, 20-27, 2001;

Tài liệu phi sáng chế 5: Eur. J. Pharmacol., 356, 149-157, 1998;

Tài liệu phi sáng chế 6: J. Med. Chem., 43, 4893-4909, 2000;

Tài liệu phi sáng chế 7: Life Science, 73, 1721-1728, 2003.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

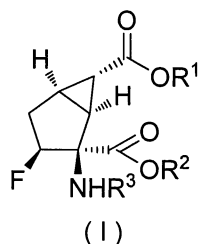
Mục đích của sáng chế là đề xuất tiền dược chất làm tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc (ví dụ, khả năng hấp thụ qua miệng) của hợp chất gốc tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 và gia tăng sự hấp thụ trong cơ thể của hợp chất gốc, nhờ đó đóng vai trò làm chất phòng hoặc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2, như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các bệnh liên quan, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ và các tình trạng bệnh tâm-thần kinh khác, và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các bệnh thần kinh khác.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu và rộng về các tiền dược chất của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic là hợp chất gốc tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 và kết quả là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng một số loại dẫn xuất đóng vai trò làm tiền dược chất gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc như khả năng hấp thụ qua miệng và gia tăng sự hấp thụ trong cơ thể của hợp chất gốc. Phát hiện này dẫn đến việc hoàn thành sáng chế.

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Các phương án của sáng chế (sau đây, các hợp chất theo các phương án của sáng chế được gọi là “các hợp chất theo sáng chế”) được mô tả dưới đây.

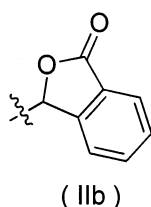
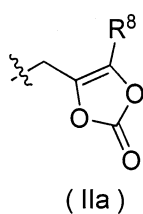
(1) Hợp chất có công thức (I):

Công thức 1



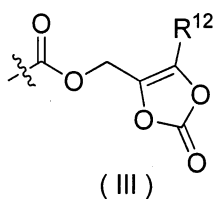
trong đó R^1 và R^2 có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, hoặc công thức (IIa) hoặc (IIb) sau đây:

Công thức 2



R^3 là nguyên tử hydro, công thức $-(AA)_n-H$, $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-R^{10}$ hoặc $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^{11}$, hoặc công thức (III) sau đây:

Công thức 3



trong đó R^4 và $R^{4'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^5 là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen

và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^6 và $R^{6'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^7 là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm aryl (nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^8 là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm phenyl;

R^9 và $R^{9'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^{10} là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^{11} là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm aryl (nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^{12} là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm phenyl;

AA là nhóm aminoaxyl; và

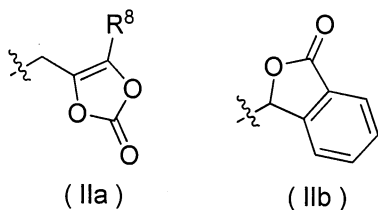
n là số nguyên từ 1 đến 3,

với điều kiện là các hợp chất trong đó mỗi nhóm R^1 , R^2 và R^3 là nguyên tử hydro được loại trừ, hoặc muối được dụng của chúng.

(2) Hợp chất theo mục (1), trong đó trong công thức (I), R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của chúng.

(3) Hợp chất theo mục (2), trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (trong đó, R^4 , $R^{4'}$ và R^5 là như được định nghĩa trong mục (1)) hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (trong đó, R^6 , $R^{6'}$ và R^7 là như được định nghĩa trong mục (1)) hoặc công thức (IIa) hoặc (IIb) dưới đây:

Công thức 4



trong đó R^8 là như được định nghĩa trong mục (1), hoặc muối được dụng của chúng.

(4) Hợp chất theo mục (3), trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (trong đó R^4 , $R^{4'}$ và R^5 là như được định nghĩa trong mục (1)) hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (trong đó R^6 , $R^{6'}$ và R^7 là như được định nghĩa trong mục (1)), hoặc muối được dụng của chúng.

(5) Hợp chất theo mục (4), trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, trong đó R^5 là nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm methyl); R^7 là nhóm C_{3-8} xycloalkyl được thế bằng từ một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl hoặc là nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl); và R^4 , $R^{4'}$, R^6 và $R^{6'}$ là như được định nghĩa trong mục (1), hoặc muối được dụng của chúng.

(6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2) đến (5), trong đó trong công thức (I), R^2 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của chúng.

(7) Hợp chất theo mục (1), trong đó trong công thức (I), R^1 và R^2 mỗi nhóm này là nguyên tử hydro; R^3 có công thức $-(AA)_n-H$, trong đó AA là nhóm aminoaxyl và n là 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng.

(8) Hợp chất theo mục (7), trong đó trong công thức (I), R^3 có công thức - (AA) $_n$ -H, trong đó AA là nhóm aminoaxyl có nguồn gốc từ axit amin tự nhiên và n là 1, hoặc muối được dụng của chúng.

(9) Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối được dụng của chúng.

(10) Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối được dụng của chúng, để phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các tình trạng bệnh liên quan của nó, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ và các tình trạng bệnh tâm-thần kinh khác, và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các tình trạng bệnh thần kinh khác.

Hiệu quả của sáng chế

Tiền dược chất của axit amin chứa flo của sáng chế gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc như khả năng hấp thụ qua miệng và được chuyển hóa nhanh chóng thành hợp chất gốc là axit (1S,2S,3S,5R, 6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic sau khi hấp thụ. Hợp chất gốc thể hiện ái lực đối với thụ thể glutamat hướng chuyển hóa và có hiệu quả chủ vận.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án thực hiện sáng chế được mô tả cụ thể dưới đây.

Các ý nghĩa về các thuật ngữ và khái niệm này được sử dụng ở đây là như sau:

“Nguyên tử halogen” có nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

“Nhóm C_{1-6} alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ bao gồm các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl,

neopentyl, tert-pentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, và neoheptyl.

“Nhóm C_{1-10} alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và các ví dụ bao gồm các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, neoheptyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-decyl.

“Nhóm C_{3-8} cycloalkyl” có nghĩa là nhóm như cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, hoặc cyclooctyl.

“Nhóm aryl” có nghĩa là hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng, và các ví dụ bao gồm các nhóm như phenyl, 1-naphtyl, và 2-naphtyl.

“Nhóm aminoaxyl” có nghĩa là nhóm aminoaxyl có nguồn gốc từ axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên. “Axit amin tự nhiên” có thể là alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, cystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin, và mỗi một trong số các axit amin tự nhiên này ngoại trừ glyxin có đồng phân lập thể L. “Axit amin không tự nhiên” có thể là chất đồng phân lập thể D của “các axit amin tự nhiên” nói trên và các ví dụ khác bao gồm β -alanin, axit aminobutyric, axit β -aminobutyric, axit γ -aminobutyric, hydroxyprolin, sarcosin, và phenylglyxin.

“Muối được dụng” ở đây cũng bao hàm các muối của axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric và axit nitric; các muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit benzoic, axit oxalic, axit lactic, axit malic, axit tartaric, axit fumaric, axit maleic, axit xitric, axit malonic, axit mandelic, axit gluconic, axit galactaric, axit glucoheptonic, axit glycolic, axit glutamic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic và axit naphtalen-2-sulfonic; các muối với một hoặc nhiều ion kim loại như ion lithi, ion natri, ion kali, ion canxi, ion magie, ion kẽm và ion nhôm; và các muối với amoniac hoặc các amin như arginin, lysin, piperazin, cholin, dietylamin, 4-phenylxyclohexylamin, 2-aminoetanol, và benzathin. Các muối này có thể thu được bằng cách chuyển hóa

từ dạng tự do theo cách thông thường.

Các phương án ưu tiên về các hợp chất theo sáng chế là như sau:

Trong các hợp chất, khi R^3 là nguyên tử hydro, R^1 tốt hơn có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ hoặc công thức (IIa), tốt hơn nữa là công thức $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ hoặc công thức (IIa). Khi R^3 là nguyên tử hydro, R^2 tốt hơn có công thức $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ hoặc công thức (IIa).

Khi R^2 và R^3 mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, R^1 tốt hơn có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ hoặc công thức (IIa) hoặc (IIb), tốt hơn nữa là công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$.

Khi R^1 và R^3 mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, R^2 tốt hơn có công thức $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ hoặc công thức (IIa).

R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro.

$R^{4'}$ tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

R^5 tốt hơn là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl) hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl), tốt hơn nữa là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl) hoặc nhóm phenyl, còn tốt hơn nữa là nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm methyl).

R^6 tốt hơn là nguyên tử hydro.

$R^{6'}$ tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

R^7 tốt hơn là nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl) hoặc nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl),

tốt hơn nữa là nhóm C₃₋₈ xycloalkyl được thế bằng từ một đến ba nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁₋₆ alkyl).

R⁸ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl.

Khi mỗi R¹ và R² là nguyên tử hydro, R³ tốt hơn có công thức -(AA)_n-H.

AA tốt hơn là nhóm aminoaxyl có nguồn gốc từ axit amin tự nhiên.

n tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1.

Các ví dụ ưu tiên về các hợp chất theo sáng chế gồm có các hợp chất sau đây hoặc các muối được dụng của chúng:

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxycacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetyladamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxycacbonyl-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((octanoyloxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoyloxy)metoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxycacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-

carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-
(((xyclooctyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-
carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-
dimethylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-
flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-
yloxy)cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-
carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-
yloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-
carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-
yl)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

6-(3-phthalidyl) este của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo-
[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metylthio)butanamit)-3-
flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]-
hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoaxetamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-
2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylbutanamit)-3-
flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamit)-3-
flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylpentanamit)-3-

flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamit)propanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-phenylpropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic, và

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic.

Khi các hợp chất theo sáng chế tạo các hydrat hoặc các solvat, như các hydrat và các solvat cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các muối được dùng của các hydrat hoặc các solvat của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế bao hàm tất cả các dạng như các đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các hợp chất cân bằng, các hỗn hợp của các hợp chất này theo tỷ lệ bất kỳ và các raxemat.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao hàm các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, các nguyên tử nitơ, các nguyên tử oxy, hoặc các nguyên tử flo được thay bằng các đồng vị phóng xạ hoặc các chất đồng vị ổn định của chúng. Các hợp chất đánh dấu này là hữu ích, ví dụ

trong các nguyên cứu trao đổi chất và dược động học, hoặc các phân tích sinh học trong đó nó được sử dụng làm các chất gắn kết thụ thể.

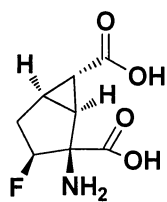
Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, các tá dược hoặc chất pha loãng được dùng để phối chế các chế phẩm dược. Các ví dụ về các chất mang, các tá dược và các chất pha loãng gồm có nước, lactoza, dextroza, fructoza, sucroza, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, propylen glycol, tinh bột, gôm, gelatin, alginat, canxi silicat, canxi phosphat, xenluloza, xi rô nước, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, các alkyl parahydroxybenzoat, bột talc, magie stearat, axit stearic, glyxerin, và các dầu khác nhau như dầu hạt vừng, dầu oliu và dầu đậu tương.

Sau khi được trộn với các chất mang này, các tá dược hoặc các chất pha loãng và, nếu cần, các chất bổ sung thông thường như các chất kéo dài, các chất gắn, các chất gây phân rã, chất điều chỉnh độ pH hoặc các chất làm ổn định, các hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế bằng các kỹ thuật dược đã biết thành các thuốc dùng qua đường miệng hoặc các thuốc ngoài ruột, như các viên nén, viên, các bao nang, các hạt, bột, dung dịch, nhũ tương, các chất xoa, các chế phẩm tiêm hoặc các miếng dán da, và đặc biệt được phối chế làm các tiền dược chất của chất chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân là người lớn sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500mg là liều lượng riêng hoặc các liều riêng trong ngày, mà còn dùng qua đường miệng được ưu tiên xét về sự dễ dàng gây nhiễm và hiệu quả thuốc. Liều lượng này có thể được tăng hoặc giảm một cách thích hợp nhằm vào loại bệnh cần được xử lý, tuổi, thể trọng và triệu chứng bệnh, v.v..

Các hợp chất theo sáng chế (I) không ảnh hưởng đến thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2. Tuy nhiên, mỗi một trong số các hợp chất theo sáng chế (I) có thể được hydro hóa trong cơ thể bằng enzym hoặc hóa chất thành hợp chất có công thức (IV) mà có tác dụng mạnh đến thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2. Do đó, các hợp chất theo sáng chế thực hiện các chức năng làm thuốc mà tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2.

Công thức 5



(IV)

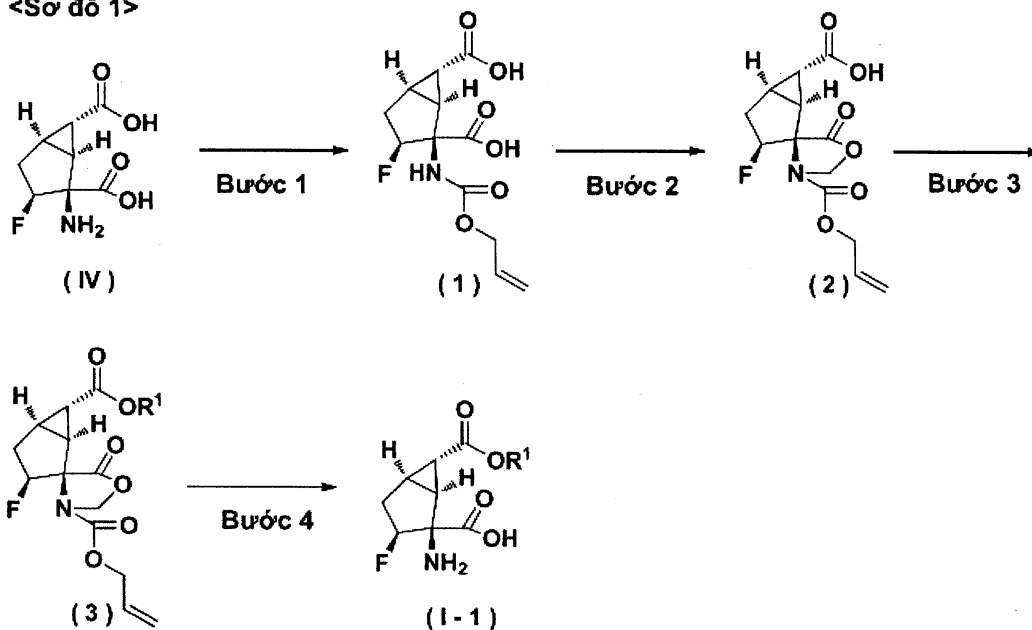
Tức là, các hợp chất theo sáng chế có tác dụng làm các tiền dược chất làm gia tăng khả năng hấp thụ qua niêm mạc (ví dụ, khả năng hấp thụ qua miệng) của hợp chất gốc (IV) tác động lên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 và gia tăng sự hấp thụ trong cơ thể của hợp chất gốc, nhờ đó đóng vai trò làm thuốc để phòng hoặc điều trị các tình trạng bệnh, trong đó thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2 được coi là có liên quan, như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các tình trạng bệnh liên quan của nó, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ và các tình trạng bệnh tâm-thần kinh khác, và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các tình trạng bệnh thần kinh khác.

Các quy trình sản xuất tiêu biểu dùng cho các hợp chất theo sáng chế (I) có thể được biểu thị trong các sơ đồ từ 1 đến 7 được thể hiện bên dưới. Các quy trình sau đây là các ví dụ về các quy trình sản xuất đối với các hợp chất theo sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ sau đây về các quy trình, các hợp chất có thể tạo ra các muối mà làm cản trở phản ứng.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-1) có thể được tạo ra bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 1.

Công thức 6

<Sơ đồ 1>



trong đó R^1 như được định nghĩa ở trên.

Bước 1: Hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (1) qua sự bảo vệ thông thường của nhóm amino của hợp chất có công thức (IV) bằng nhóm alyloxycarbonyl (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ, nhờ phản ứng với allyl cloroformat trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxyetan), amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-t-butylpyridin) hoặc bazơ vô cơ (ví dụ, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicarbonat).

Bước 2: Hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (2), ví dụ, nhờ phản ứng sử dụng chất xúc tác axit như axit p-toluensulfonic hoặc axit oxalic với hoặc không có thiết bị tách nước như thiết bị tách nước Dean-Stark, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ,

benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt của aldehyt như paraformaldehyt.

Bước 3: Hợp chất có công thức (2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (3) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $L-R^1$ (trong đó L là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, hoặc nhóm triflometansulfonyloxy) có mặt hoặc không có mặt hoạt chất thích hợp như natri iodua, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, có mặt bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat, xesi cacbonat, xesi bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit), amit kim loại (ví dụ, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit, natri amit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-t-butylpyridin) hoặc bazơ (ví dụ, kali t-butoxit). Tốt hơn là, hợp chất có công thức (2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (3) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $Cl-R^1$ hoặc $Br-R^1$ trong N,N-dimetylformamit có mặt kali cacbonat và natri iodua ở nhiệt độ trong phòng đến $80^\circ C$ trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày. Theo cách khác, hợp chất có công thức (2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (3) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $Cl-R^1$ hoặc $Br-R^1$ trong N,N-dimetylformamit có mặt xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $80^\circ C$ trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

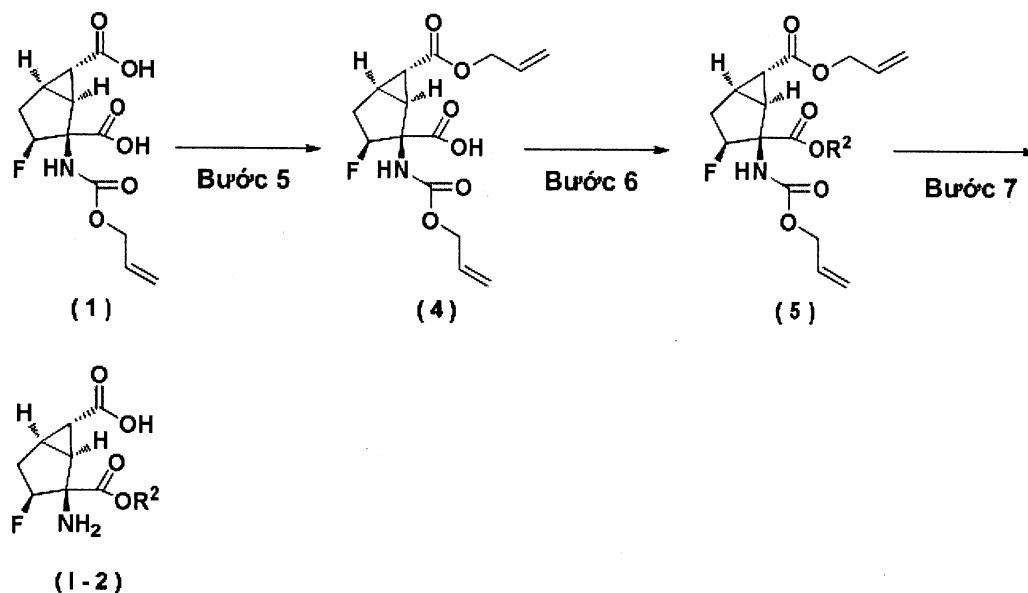
Bước 4: Hợp chất có công thức (3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-1), hợp chất theo sáng chế, nhờ sự khử bảo vệ chung của nhóm amino của hợp chất có công thức (3) (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể

được hoàn thành, ví dụ, nhờ việc khử bảo vệ gốc axit α -amino có mặt chất xúc tác paladi hóa trị 0 như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và thuốc thử tái sinh dùng cho chất xúc tác kim loại, như axit 1,3-dimetylbarbituric, ví dụ, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (3) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-1) nhờ phản ứng được tiến hành trong cloroform có mặt tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong thời gian từ 2 đến 8 giờ.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-2) có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 2.

Công thức 7

<Bước 2>



trong đó R^2 như được định nghĩa ở trên.

Bước 5: Hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (4) nhờ este hóa nhóm carboxyl thông thường của hợp chất có công thức (1) với allyl alcohol có kiểm soát thời gian và/hoặc nhiệt độ phản ứng

(xem Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.). Quá trình este hóa này, ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi trơ có mặt hoặc không có mặt bazơ, như sự ngưng tụ sử dụng tác nhân ngưng tụ như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), N,N'-dixyclohexyl-carbodiimit (DCC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDC·HCl), diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc cacbonyldiimidazol (CDI), ngưng tụ với anhydrit của axit hỗn hợp sử dụng etyl cloroformat, isobutyl cloroformat, trimetylaxetyl clorua, v.v., hoặc ngưng tụ với halua axit sử dụng thionyl clorua, oxalyl clorua, 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin, v.v. Trong khi este hóa sử dụng tác nhân ngưng tụ, phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc hydroxysuccinimit (HOSu) có thể được sử dụng, nếu cần. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (4) nhờ phản ứng với từ 1 đến 1,5 đương lượng của allyl alcohol trong cloroform với sự có mặt diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDC·HCl) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 đến 4 ngày.

Bước 6: Hợp chất có công thức (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (5) theo cùng cách như trong bước 3. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (5) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức Cl-R^2 hoặc Br-R^2 trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt của kali cacbonat và natri iodua ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày. Theo cách khác, hợp chất có công thức (4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (5) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức Cl-R^2 hoặc Br-R^2 trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt của xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

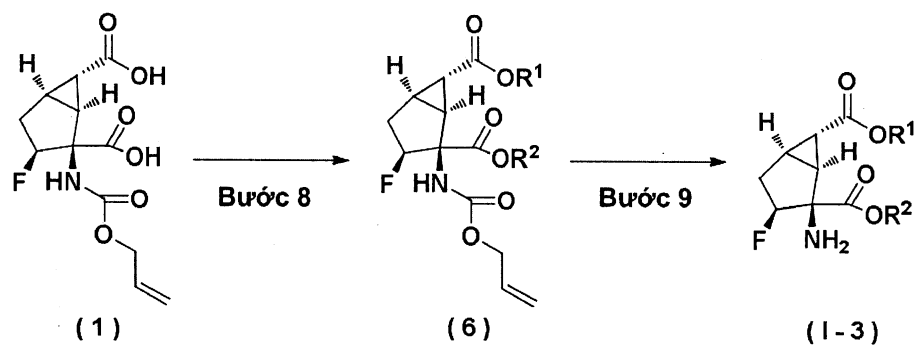
Bước 7: Hợp chất có công thức (5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-2), hợp chất theo sáng chế, nhờ việc khử bảo vệ các nhóm

bảo vệ đối với nhóm amino và nhóm carboxyl ở vị trí thứ 6, tương ứng, theo cùng cách như trong bước 4. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (5) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-2) nhờ phản ứng được tiến hành trong cloroform với sự có mặt tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong thời gian từ 2 đến 8 giờ.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-3) có thể được tạo ra bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 3.

Công thức 8

<Sơ đồ 3>



trong đó $R^1 = R^2$ và R^1 và R^2 là như được định nghĩa ở trên.

Bước 8: Hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (6) theo cùng cách như trong bước 3. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (6) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $Cl-R^1$ hoặc $Br-R^1$ trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt của kali cacbonat và natri iodua ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày. Theo cách khác, hợp chất có công thức (1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (6) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $Cl-R^1$ hoặc $Br-R^1$ trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt của xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

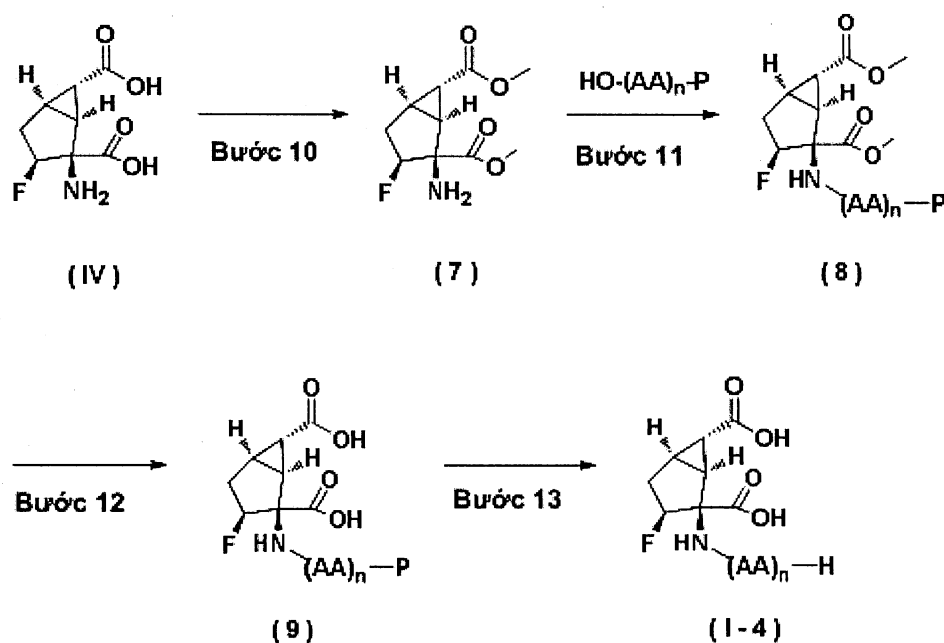
Bước 9: Hợp chất có công thức (6) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-3), hợp chất theo sáng chế, nhờ việc khử bảo vệ nhóm bảo

vệ đối với nhóm amino theo cùng cách như trong bước 4. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (6) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-3) nhờ phản ứng được tiến hành trong cloroform với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong thời gian từ 2 đến 8 giờ.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-4) có thể được sản xuất bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 4.

Công thức 9

<Sơ đồ 4>



trong đó AA và n là như được định nghĩa ở trên và P là nhóm bảo vệ đối với nhóm amino.

Bước 10: Hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (7) nhờ sự este hóa chung các nhóm carboxyl của hợp chất có công thức (IV) (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Tốt hơn là, hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (7) nhờ phản ứng được tiến hành trong dung dịch metanol chứa hydro clorua từ 5 đến 10% ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 3 ngày.

Bước 11: Hợp chất có công thức (7) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (8) nhờ sự amit hóa chung nhóm amino của hợp chất có công thức (7). Sự amit hóa này, ví dụ là phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt bazơ, như sự ngưng tụ sử dụng tác nhân ngưng tụ như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (HBTU), N,N'-dixyclohexyl-carbodiimit (DCC), 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDC·HCl), diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc cacbonyldiimidazol (CDI), ngưng tụ với anhydrua của axit hỗn hợp sử dụng etyl cloroformat, isobutyl cloroformat, trimetylaxetyl clorua, v.v., hoặc ngưng tụ với halua của axit sử dụng thionyl clorua, oxalyl clorua, 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin, v.v.. Trong quá trình amit hóa sử dụng tác nhân ngưng tụ, phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc hydroxysuccinimit (HOSu) có thể được sử dụng, nếu cần. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (7) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (8) nhờ phản ứng được tiến hành trong cloroform với sự có mặt N-metylmorpholin, isobutyl cloroformat và hợp chất HO-(AA)-P ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 60°C trong thời gian từ 20 phút đến 1 ngày.

Bước 12: Hợp chất có công thức (8) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (9) nhờ sự thủy phân chung các metyleste của hợp chất có công thức (8) thành các axit carboxylic (xem T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). Tốt hơn là, hợp chất có công thức (8) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (9) nhờ phản ứng được tiến hành trong tetrahydrofuran và 0,1 đến 10 mol/l dung dịch nước natri hydroxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C trong thời gian từ 2 giờ đến 2 ngày.

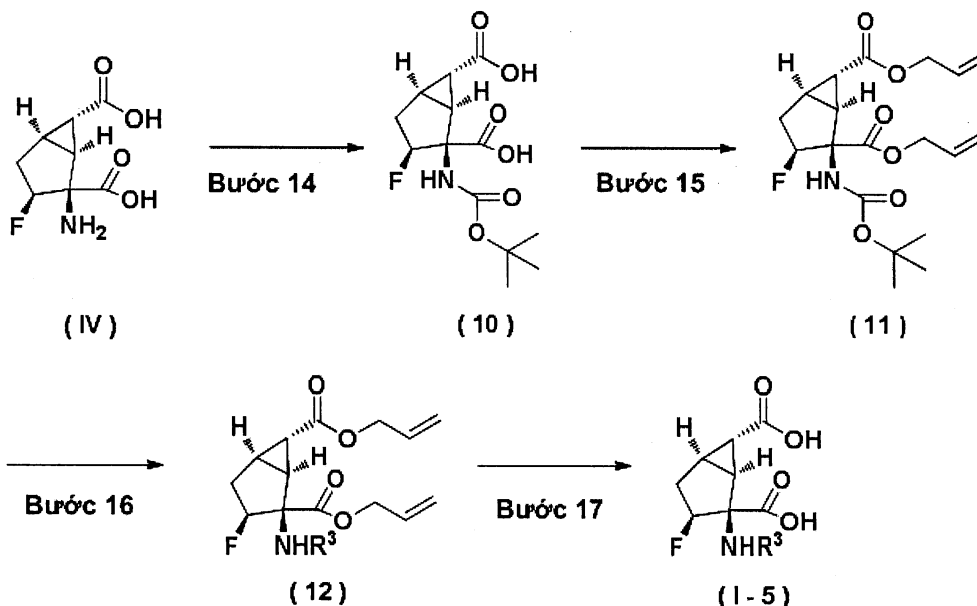
Bước 13: Hợp chất có công thức (9) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-4), hợp chất theo sáng chế, nhờ khử bảo vệ chung nhóm bảo vệ đối với nhóm amino của hợp chất có công thức (9) để loại bỏ nhóm bảo vệ (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley &

Sons, Inc.).

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-5) có thể được sản xuất bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 5.

Công thức 10

<Sơ đồ 5>



trong đó R³ là cấu trúc có công thức -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ hoặc -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹ hoặc công thức (III), và R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R¹¹ và công thức (III) là như được định nghĩa ở trên.

Bước 14: Hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (10) theo cùng cách như trong bước 1. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (10) nhờ phản ứng với 1 đến 5 đương lượng của di-tert-butoxycarbonyl (Boc₂O) trong 1,4-dioxan với sự có mặt 1 mol/l dung dịch nước natri hydroxit ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 6 giờ đến 5 ngày.

Bước 15: Hợp chất có công thức (10) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (11) nhờ phản ứng của các nhóm carboxyl của hợp chất có công thức (10) theo cùng cách như trong bước 5. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (10) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (11) nhờ phản ứng với từ 2 đến 5 đương lượng của allyl bromua trong N,N-dimethylformamid

với sự có mặt kali cacbonat và alyl bromua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 2 ngày.

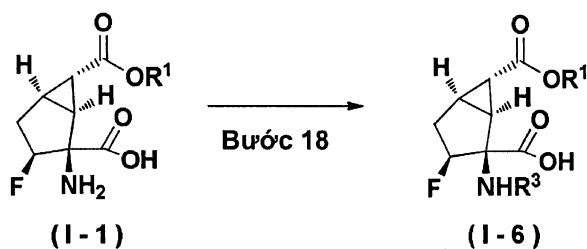
Bước 16: Hợp chất có công thức (11) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (12) nhờ việc khử bảo vệ nhóm amino của hợp chất có công thức (11) và sau đó bảo vệ bằng nhóm axyl theo cùng cách như trong bước 14 (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Tốt hơn là, hợp chất có công thức (11) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (12) nhờ phản ứng được tiến hành trong từ 1 đến 4 mol/l dung dịch hydro clorua-etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 40°C trong thời gian 30 phút đến 1 ngày để loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl và phản ứng sau đó với cacbon dioxit và hợp chất L-R³ trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C trong thời gian từ 1 giờ đến 1 ngày. Theo cách khác, hợp chất có công thức (11) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (12) nhờ phản ứng được tiến hành trong 1 đến 4 mol/l dung dịch hydro clorua-etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 40°C trong thời gian 30 phút đến 1 ngày để loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl và phản ứng sau đó với hợp chất HO-(IIa) trong cloroform với sự có mặt N,N-diisopropyletylamin và triphosgen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C trong thời gian từ 1 giờ đến 1 ngày.

Bước 17: Hợp chất có công thức (12) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I-5), hợp chất theo sáng chế, nhờ khử bảo vệ các nhóm bảo vệ đối với các nhóm carboxyl ở các vị trí 2- và 6-, một cách tương ứng, theo cùng cách như trong bước 4. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (12) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-5) nhờ phản ứng được tiến hành trong cloroform với sự có mặt tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và axit 1,3-dimetylbarbituric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong thời gian từ 2 đến 8 giờ.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I-6) có thể được tạo ra bằng quy trình tổng hợp được minh họa bằng sơ đồ 6.

Công thức 11

< Sơ đồ 6 >

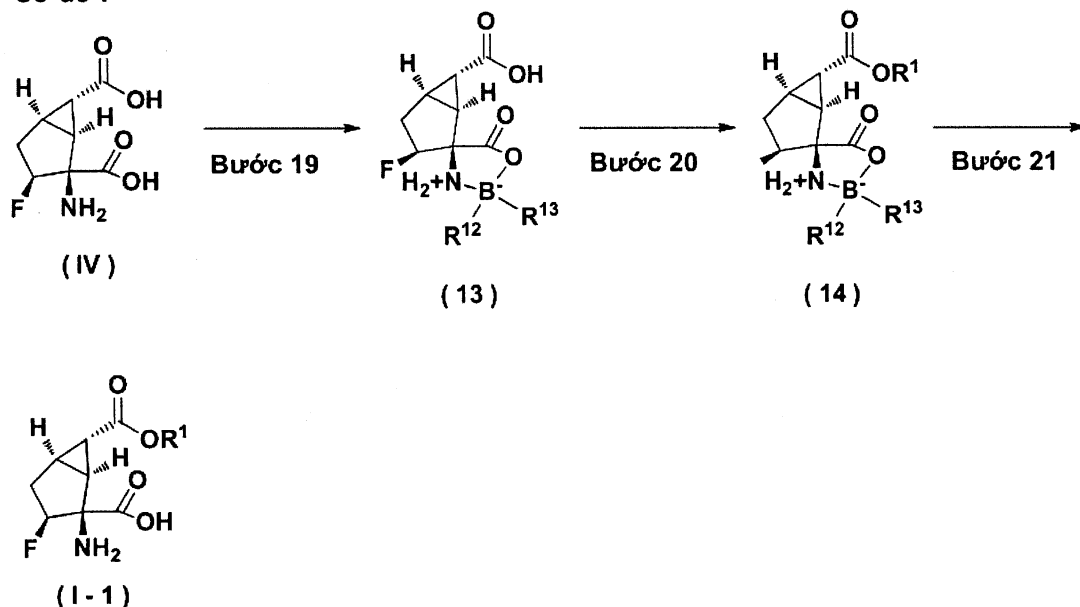


trong đó R^1 như được định nghĩa ở trên; R^3 là cấu trúc có công thức - $\text{CO-O}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O-CO-R}^{10}$ hoặc $-\text{CO-O}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O-CO-O-R}^{11}$ hoặc công thức (III); và R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , R^{11} và công thức (III) là như được định nghĩa ở trên.

Bước 18: Hợp chất có công thức (I-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-6) theo cùng cách như trong bước 14. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (I-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-6) nhờ phản ứng với cacbon dioxid và hợp chất có công thức $\text{L}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O-CO-R}^{10}$ hoặc $\text{L}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O-CO-O-R}^{11}$ (trong mỗi công thức, L là nhóm rời chuyển nêu trên) trong N,N-dimetylformamit với sự có mặt xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C trong thời gian từ 1 giờ đến 1 ngày. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I-1) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-6) nhờ phản ứng với hợp chất HO-(IIa) trong cloroform với sự có mặt N,N-diisopropyletylamin và triphosgen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C trong thời gian từ 1 giờ đến 1 ngày.

Công thức 12

<Số đồ 7>



trong đó R^1 như được định nghĩa ở trên và R^{12} và R^{13} có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl, nhóm aryl, hoặc nhóm heteroaryl (nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc R^{12} và R^{13} có thể cùng nhau gắn kết với nguyên tử bo liên kề để tạo ra vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh (vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh được liên kết ngang tùy ý qua C_{1-6} alkylen giữa hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng).

Bước 19: Hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (13) qua việc bảo vệ chung gốc axit α -amino của hợp chất có công thức (IV) với nhóm bo (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ, nhờ phản ứng với thuốc thử phản ứng bo như triethylboran, natri tetraphenyl-borat, 9-borabixyclo[3,3,1]nonan dime hoặc boron triflorua, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan), dung môi halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C trong thời gian từ 1

giờ đến 2 ngày. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (IV) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (13) nhờ phản ứng với triethylboran trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

Bước 20: Hợp chất có công thức (13) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (14) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $L-R^1$ (trong đó L là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy hoặc nhóm triflometansulfonyloxy) với sự có mặt hoặc không có mặt hoạt chất thích hợp như natri iodua hoặc 18-crown-6, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, hexan, xyclohexan), dung môi được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon), dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, với sự có mặt bazơ vô cơ (ví dụ, natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat, xesi cacbonat, xesi bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit), amit kim loại (ví dụ, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit, natri amit), bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropyletylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, 2,6-di-t-butylpyridin) hoặc bazơ (ví dụ, kali t-butoxit). Tốt hơn là, hợp chất có công thức (13) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (14) nhờ phản ứng với hợp chất có công thức $Cl-R^1$ hoặc $Br-R^1$ trong dimetyl sulfoxit với sự có mặt kali cacbonat và 18-crown-6 ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

Bước 21: Hợp chất có công thức (14) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-1) nhờ sự khử bảo vệ chung của gốc axit α -amino của hợp chất có công thức (14) (xem Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition, John Wiley & Sons, Inc.). Sự chuyển hóa này có thể được hoàn thành, ví dụ, nhờ việc khử bảo vệ gốc axit α -amino với sự có mặt thuốc thử axit như hydro clorua, axit para-toluensulfonic hoặc axit benzensulfonic, ví dụ, trong dung môi trơ như dung môi hydrocacbon (ví dụ,

benzen, toluen, hexan), dung môi được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan), este (ví dụ, etyl axetat, isopropyl axetat), amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon), dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là, hợp chất có công thức (14) có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế có công thức (I-1) nhờ phản ứng được tiến hành trong etyl axetat với sự có mặt axit benzensulfonic hoặc hydro clorua ở nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong thời gian từ 2 giờ đến 1 ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây dựa vào các ví dụ kèm theo, các ví dụ và các thử nghiệm mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế và có thể được cải biến trừ khi chúng trệtch khỏi phạm vi của sáng chế.

“Các silicagel dạng hộp” được sử dụng để tinh chế bằng sắc ký cột trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ là Biotage (nhãn hiệu đăng ký) SNAPCartridge KP-Sil và SNAPCartridge HP-Sil, đây là các sản phẩm của Biotage. Đối với “sắc ký cột pha đảo” trong khi tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột pha đảo, YMC-Actus Triart C18, 5,0 μm , $\phi 30 \times 50\text{mM}$ được sử dụng. Các tấm TLC silicagel sử dụng trong phép tinh chế bằng TLC là các tấm silicagel 60F254 (Merck).

Dữ liệu về dụng cụ được thể hiện trong các ví dụ thu được bằng cách đo bằng các dụng cụ sau đây.

Phổ LCMS: Shimadzu LCMS-IT-TOF, Shimadzu LCMS-2010EV, Micromass Platform LC, Micromass GCT, Agilent 6150, Agilent 1290 Infinity, và Agilent 1100

Phổ NMR: [^1H -NMR] 600 MHz: JNM-ECA600 (JEOL Ltd.), 500 MHz: JNM-ECA500 (JEOL Ltd.)

Phân tích cấu trúc tia X: R-AXIS RAPID II (Rigaku Corp.)

Điểm nóng chảy: Thermo plus EVO TG 8120 (Rigaku Corp.), mà là máy phân tích nhiệt vi sai (TG-DTA)

Trong các ví dụ, các hợp chất chất được nêu sử dụng ACD/Name (ACD/Labs 12,0, Advanced Chemistry Development Inc.).

Các chữ viết tắt được thể hiện trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được sử dụng trong các ví dụ là như sau:

s: vạch đơn, d: vạch đôi, t: vạch ba, q: vạch tư, dd: vạch đôi kép, qd: vạch đôi bội tứ, ddd: bộ đôi kép bộ hai, ddt: bộ ba kép của bộ hai, dddd: bộ đôi kép của bộ đôi kép, m: đa bội, br: phổ rộng, J: hằng số ghép nối, hz: hertz, DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit được de-tơ-ri hóa

Tất cả các giá trị δ được thể hiện theo ppm.

Ví dụ so sánh 1:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxycarbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]-hexan-2-carboxylic (ví dụ so sánh 1)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-ethyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (ví dụ so sánh 1-1)

Bổ sung xesi cacbonat (261mg) vào huyền phù của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((allyloxy)carbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic thu được dưới đây trong ví dụ A-1 (A-1-2, 200mg) trong N,N-dimetylformamit (6ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung ethyl tosylat (201mg) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được cô hai lần bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp tuần tự một lần bằng nước và một lần bằng nước muối, và sau đó lớp ethyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:ethyl axetat = 100:0 - 50:50) thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-ethyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (ví dụ so sánh 1-1, 68mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,01-5,92(m, 1H), 5,60(d, J

= 4,5 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,29-5,21(m, 2H), 4,77-4,62(m, 3H), 4,20-4,12(m, 2H), 2,62-2,46(m, 2H), 2,37-2,25(m, 1H), 2,22-2,17(m, 1H), 1,27(t, J = 1,0 Hz, 3H)

MS m/z; 350([M+Na]⁺)

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxycarbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (ví dụ so sánh 1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-ethyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]-hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (ví dụ so sánh 1-1, 68mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) dưới đây thu được hợp chất nêu ở đề mục này (ví dụ so sánh 1, 28mg) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,90-4,72(m, 1H), 4,12-3,95(m, 2H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,15-1,82(m, 4H), 1,19(t, J = 7,2 Hz, 3H).

MS m/z; 232([M+H]⁺)

Ví dụ so sánh 2:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-ethyl 2-amino-2-xyano-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (ví dụ so sánh 2-1)

Bổ sung nhỏ giọt tuần tự tetraisopropyl orthotitanat (68,09g) và trimethylsilyl xyanua (23,03g) vào dung dịch của (1S,3S,5R,6S)-ethyl 3-flo-2-oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (trang công bố WO 2000/37410, 37,17g) trong 8 mol/l amoniac-metanol (250ml) trong khi làm lạnh trên nước đá. Khuấy hỗn hợp trên nước đá trong thời gian 3,5 giờ và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch dinatri xitrat trong nước 12,4% (848g) vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được cô hai lần bằng toluen (743ml) và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không tan được gom lại bằng cách lọc và sau đó rửa bằng toluen (186ml), và dung dịch chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-ethyl 2-amino-2-xyano-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (ví dụ so sánh 2-1) được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần cô và tinh chế dịch lọc.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,84(dd, J = 5,6, 48,0 Hz, 1H), 4,13(qd, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 2,59-2,49(m, 1H), 2,46-2,45(m, 1H), 2,36(dd, J = 7,6, 15,9 Hz, 1H), 2,09(br s, 1H), 2,02-2,01(m, 1H), 1,81(br s, 2H), 1,27(t, J = 7,4 Hz, 1H).

MS m/z ; 213($[\text{M}+\text{H}]^+$)

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV)

Dung dịch thu được chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-etyl 2-amino-2-xyano-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (ví dụ so sánh 2-1) được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước (30ml), axit axetic (30ml) và axit clohydric 35% (60ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường là 105°C trong thời gian 22 giờ. Bổ sung than hoạt tính (3,0g) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Các chất không tan được lọc và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trao đổi anion (Dowex 1X8, axit axetic-nước 0,5 mol/l) thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV, 25,48g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (500 MHz, D₂O) δ = 5,06(dd, J = 5,8, 53,2 Hz, 1H), 2,65(ddt, J = 15,5, 42,0, 4,5 Hz, 1H), 2,36(dd, J = 16,0, 29,0 Hz, 1H), 2,21-2,17(m, 1H), 2,10(br s, 1H), 1,91-1,89(m, 1H).

MS m/z ; 202($[\text{M}-\text{H}]^-$)

Ví dụ A-1:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-1)

(1) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((allyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-1-1)

Bổ sung nhỏ giọt allyl cloroformat (0,42ml) vào huyền phù của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV)

(4,00g) trong dioxan (24ml) vào dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (48ml) trong thời gian 15 phút, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau khi bổ sung axit clohydric 1 mol/l vào dung dịch phản ứng để điều chỉnh đến độ pH = 1, hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất làm khô được lọc và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-1-1, 6,23g) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,27(s, 1H), 5,98-5,81(m, 1H), 5,43-5,03(m, 3H), 4,59-4,36(m, 2H), 2,48-2,36(m, 1H), 2,22-1,93(m, 3H), 1,79(br s, 1H), 1,71(t, J = 3,1 Hz, 1H).

MS m/z ; 310($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2)

Huyền phù của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic thu được trên đây (A-1-1, 6,23g), paraformaldehyt (3,00g) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (45mg) trong toluen (150ml) được đun ở điểm hồi lưu dưới máy tách nước Dean-Stark trong thời gian 34 giờ. Huyền phù được để nguội và sau đó pha loãng bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 5,65g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ = 5,89-5,78(m, 1H), 5,49(d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,25-5,10(m, 3H), 4,65-4,48(m, 3H), 2,54-2,35(m, 2H), 2,27-2,11(m, 2H), 1,96(dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 1H).

MS m/z ; 300($[\text{M}+\text{H}]^+$)

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metyl) 3'-alyl 3-flo-5'-

oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-1-3)

Bổ sung (A-1-2, 1,05g) trong N,N-dimetylformamit (30ml) nêu trên, xesi cacbonat (1,37g) vào dung dịch của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((allyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 10 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ trong phòng, bổ sung clometyl adamantan-1-carboxylat (1,70g) (xem J. Med. Chem., 23, 474 (1980)) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian từ 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội và sau đó bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa. Lớp nước được cô hai lần bằng etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ kết hợp một lần bằng nước và hai lần bằng nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Các chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 90:10 - 50:50) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metyl) 3'-allyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-1-3, 894mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,95(s, 1H), 5,79-5,71(m, 2H), 5,61(d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,30-5,24(m, 2H), 4,77-4,60(m, 3H), 2,68-2,61(m, 1H), 2,61-2,48(m, 1H), 2,38-2,28(m, 1H), 2,27-2,21(m, 1H), 2,12-2,07(m, 1H), 2,02(br s, 3H), 1,93-1,84(m, 6H), 1,77-1,65(m, 6H).

MS m/z; 514([M+Na]⁺)

(4) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-1)

Bổ sung axit 1,3-dimetylbarbituric (828mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (102mg) vào dung dịch của (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metyl) 3'-allyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat thu được ở trên (A-1-3, 894mg) trong cloroform (30ml) dưới khí quyển nitơ, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung axetonitril vào cặn thu được và khuấy hỗn hợp ở

nhệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-1, 588mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,59(m, 2H), 4,82-4,65(m, 1H), 2,58-2,45(m, 1H), 2,07-1,96(m, 1H), 1,95-1,92(m, 1H), 1,90(br s, 3H), 1,86(br s, 2H), 1,76-1,69(m, 6H), 1,65-1,51(m, 6H).

MS m/z; 396($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$[\alpha]_D^{25}$ 37,6 (c 0,25, EtOH)

Ví dụ A-2:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-2)

(1) 1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-1)

Bổ sung natri cacbonat (3,53g) vào huyền phù của axit 1-adamantan-carboxylic (1,50g) trong nước (22ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ 0°C, bổ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (1,00g), cloroform (30ml) và 1-cloetyl sulfocloridat (1,94g) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được cô hai lần bằng cloroform. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Các chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 100:0 - 50:50) để thu được 1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-1, 1,10g) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m, 14H).

(2) 1-Bromoetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-2)

Bổ sung tetrabutylamoni bromua (25,2mg) và trimetylsilyl bromua

(0,80ml) vào dung dịch của 1-cloetyl adamantan-1-carboxylat thu được ở trên (A-2-1, 500mg) trong benzen (5ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và sau đó pha loãng bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Chất làm khô được lọc và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-bromoetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-2, 498mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,72(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,08-1,96(m, 6H), 1,96-1,84(m, 6H), 1,81-1,67(m, 6H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etyl) 3'-alyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-2-3)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 800mg) và 1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-1, 1,62g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etyl) 3'-alyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-2-3, 500mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,87-6,76(m, 1H), 6,03-5,92(m, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 5,39-5,22(m, 3H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,62-2,47(m, 2H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,11-2,05(m, 1H), 2,04-1,97(m, 3H), 1,92-1,80(m, 6H), 1,77-1,64(m, 6H), 1,49-1,41(m, 3H).

MS m/z; 528([M+Na]⁺)

(4) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-2)

(1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etyl) 3'-alyl 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-2-3, 700mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-2, 330mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,70-6,65(m, 1H), 4,89-4,75(m,

1H), 2,66-2,51(m, 1H), 2,14-2,04(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,93(m, 2H), 1,78(br s, 6H), 1,72-1,61(m, 6H), 1,42-1,37(m, 3H).

MS m/z; 410([M+H]⁺)

Ví dụ A-3:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-3)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-3-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo-[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 350mg) và 1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)cacbonat (768mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-3-1, 260mg) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,79-6,69(m, 1H), 6,01-5,91(m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 5,38-5,30(m, 1H), 5,30-5,22(m, 2H), 4,78-4,59(m, 3H), 4,58-4,49(m, 1H), 2,64-2,47(m, 2H), 2,37-2,20(m, 2H), 2,13-2,05(m, 2H), 1,97-1,88(m, 1H), 1,73-1,64(m, 2H), 1,54-1,36(m, 5H), 1,05(dd, J = 2,1, 11,1 Hz, 2H), 0,96-0,82(m, 7H), 0,82-0,73(m, 3H).

MS m/z; 548([M+Na]⁺)

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-3)

(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-

oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-3-1, 260mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-3, 133mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,65-6,51(m, 1H), 4,91-4,74(m, 1H), 4,53-4,37(m, 1H), 2,69-2,53(m, 1H), 2,15-1,99(m, 2H), 1,98-1,87(m, 3H), 1,86-1,75(m, 1H), 1,68-1,57(m, 2H), 1,52-1,39(m, 4H), 1,39-1,29(m, 1H), 1,11-0,95(m, 2H), 0,93-0,80(m, 7H), 0,78-0,68(m, 3H).

MS m/z; 430([M+H] $^+$)

Ví dụ A-4:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-4)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 350mg) và 1-clometyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (727mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-4, 140mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,74-5,64(m, 2H), 4,91-4,74(m, 1H), 4,53-4,42(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,15-2,02(m, 2H), 2,00-1,93(m, 3H), 1,86-1,77(m, 1H), 1,68-1,59(m, 2H), 1,53-1,42(m, 1H), 1,41-1,33(m, 1H), 1,04(s, 2H), 0,94-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z; 416([M+H] $^+$)

Ví dụ A-5:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetyladamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-5)

(1) 1-Cloetyl 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylat (A-5-1)

Axit 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylic (2,00g) và 1-cloetyl sulfocloridat (2,58g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-2 (1) để thu

được 1-cloetyl 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylat (A-5-1, 1,48g) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,59-6,48(m, 1H), 2,17-2,08(m, 4H), 1,79(d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,76-1,69(m, 1H), 1,60-1,43(m, 5H), 1,40-1,29(m, 4H), 1,21-1,11(m, 2H), 0,90-0,82(m, 6H).

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((3,5-dimetyladamantan-1-carbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-5)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 500mg) và 1-cloetyl 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylat (A-5-1, 1,13g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-5, 70mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,69-6,58(m, 1H), 4,91-4,70(m, 1H), 2,65-2,50(m, 1H), 2,16-1,94(m, 2H), 1,94-1,75(m, 1H), 1,57(br s, 2H), 1,47-1,19(m, 7H), 1,16-1,03(m, 2H), 0,84-0,69(m, 6H).

MS m/z; 438([M+H]⁺)

Ví dụ A-6:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((octanoyloxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-6)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 300mg) và clometyl octanoat (483mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-6, 95mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 5,72-5,63(m, 2H), 4,90-4,75(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,35(t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14-2,00(m, 2H), 1,98-1,91(m, 2H), 1,56-1,47(m, 2H), 1,32-1,18(m, 8H), 0,89-0,82(m, 3H).

MS m/z; 360([M+H]⁺)

Ví dụ A-7:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-

((pivaloyloxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-7)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-

oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 400mg) và clometyl pivalat (193mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-7, 60mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,72-5,66(m, 2H), 4,89-4,74(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,14-2,04(m, 1H), 2,04-1,99(m, 1H), 1,97-1,92(m, 2H), 1,15(s, 9H).

MS m/z; 318([M+H] $^+$)

Ví dụ A-8:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(isobutyloxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-8)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-(1-(isobutyryloxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-8-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-

oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 1,43g) và 1-cloetyl isobutytrat (1,80g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) để thu được (1S,2S,3S, 5R,6S)-3'-alyl 6-(1-(isobutyryloxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-8-1, 307mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ = 6,84(dd, J = 5,4, 11,1 Hz, 1H), 6,03-5,87(m, 1H), 5,47-5,43(m, 1H), 5,43-5,29(m, 1H), 5,29-5,22(m, 2H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,66-2,42(m, 3H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,05(s, 1H), 1,48(d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,24-1,12(m, 13H).

MS m/z; 436([M+Na] $^+$)

(2) Hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(isobutyloxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-8)

(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-(1-(isobutyryloxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-8-1, 403mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được dầu màu vàng nhạt (278mg) chứa axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(isobutyloxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic. Bổ sung etyl axetat (3ml) vào dầu thu được, khuấy hỗn hợp và sau đó bổ sung dung dịch 4 mol/l hydro clorua-etyl axetat (3ml) trong khi làm lạnh trên đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó cô dưới áp suất giảm và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-8, 200mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,82-8,64(m, 1H), 6,80-6,63(m, 1H), 5,19-4,99(m, 1H), 3,49-3,30(m, 2H), 2,68-2,43(m, 1H), 2,37-2,18(m, 2H), 2,18-2,01(m, 2H), 1,49-1,38(m, 3H), 1,16-1,01(m, 6H).

MS m/z; 318([M+H] $^+$)

Ví dụ A-9:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoyloxy)metoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-9)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 500mg) và clometyl benzoat (712mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-9, 198mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,03-7,94(m, 2H), 7,77-7,68(m, 1H), 7,62-7,51(m, 2H), 6,00-5,89(m, 2H), 4,97-4,77(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,17-2,06(m, 2H), 2,05-1,95(m, 2H).

MS m/z; 338([M+H] $^+$)

Ví dụ A-10:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-10)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 1,35g) và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat (2,06ml) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-10, 113mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,68-6,52(m, 1H), 4,92-4,75(m, 1H), 4,62-4,49(m, 1H), 2,70-2,52(m, 1H), 2,19-1,89(m, 4H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,58(m, 2H), 1,53-1,12(m, 7H).

MS m/z; 374([M+H] $^+$)

Ví dụ A-11:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclooctyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-11)

(1) 1-cloetyl xyclooctyl cacbonat (A-11-1)

Bổ sung pyridin (1,13ml) vào dung dịch của xyclooctanol (1,79g) trong cloroform (40ml), và sau đó làm lạnh dung dịch phản ứng đến -60°C . Bổ sung 1-cloetyl carbonocloridat (1,53ml) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 10 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được đun đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 3 giờ. Bổ sung cloroform vào dung dịch phản ứng và lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước muối và sau đó làm khô trên magie sulfat. Chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-cloetyl xyclooctyl cacbonat (A-11-1, 3,70g) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ = 6,48-6,37(m, 1H), 4,96-4,81(m, 1H), 1,97-1,66(m, 7H), 1,64-1,42(m, 7H).

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-

((((xyclooctyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-11)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 380mg) và 1-cloetyl xyclooctyl cacbonat (A-11-1, 745mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-11, 93mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,64-6,53(m, 1H), 4,92-4,76(m, 2H), 4,76-4,66(m, 1H), 2,68-2,53(m, 1H), 2,17-2,00(m, 2H), 2,00-1,89(m, 2H), 1,85-1,57(m, 6H), 1,57-1,36(m, 11H).

MS m/z; 402([M+H])⁺

Ví dụ A-12:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-12)

(1) 1-cloetyl (4,4-dimethylxyclohexyl)cacbonat (A-12-1)

1-cloetyl carbonocloridat (1,19ml) và 4,4-dimetyl-1-xyclohexanol (2,00g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-11 (1) để thu được 1-cloetyl (4,4-dimethylxyclohexyl)cacbonat (A-12-1, 4,37g) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (200 MHz, CLOROFORM- d) δ = 6,49-6,36(m, 1H), 4,68(dddd, J = 4,4, 4,4, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 1,94-1,38(m, 9H), 1,35-1,16(m, 2H), 0,94(s, 3H), 0,92(s, 3H).

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-12)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 300mg) và

1-cloetyl (4,4-dimethylxyclohexyl)cacbonat (A-12-1, 588mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-12, 70mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,64-6,55(m, 1H), 4,89-4,73(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,15-1,99(m, 2H), 1,99-1,89(m, 2H), 1,78-1,70(m, 2H), 1,61-1,50(m, 2H), 1,47-1,41(m, 3H), 1,40-1,32(m, 2H), 1,28-1,18(m, 2H), 0,94-0,84 (m, 6H).

MS m/z; 402([M+H] $^+$)

Ví dụ A-13:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-yloxy)cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-13)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 500mg) và adamantan-1-yl(clometyl)cacbonat (1,02g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-13, 120mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,67-5,60(m, 2H), 4,94-4,77(m, 1H), 2,67-2,54(m, 1H), 2,21-1,94(m, 13H), 1,62(br s, 6H).

MS m/z; 412([M+H] $^+$)

Ví dụ A-14:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-yloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-14)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 500mg) và adamantan-1-yl(1-cloetyl)cacbonat (1,08g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-14, 164mg) dưới

dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,60-6,48(m, 1H), 4,92-4,72(m, 1H), 2,69-2,42(m, 1H), 2,20-1,86(m, 13H), 1,61(br s, 6H), 1,41(dd, J = 1,7, 5,4 Hz, 3H).

MS m/z ; 426($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ A-15:

Tổng hợp trifloaxetat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((isopropyloxycacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-15)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-(1-((isopropyloxycacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-15-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alyloxy)cacbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 400mg) và 1-cloetyl isopropyl cacbonat (204mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-(1-((isopropyloxycacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-15-1, 95mg) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ = 6,79-6,70(m, 1H), 6,02-5,90(m, 1H), 5,63-5,56(m, 1H), 5,38-5,30(m, 1H), 5,27(m, 2H), 4,94-4,84(m, 1H), 4,78-4,57(m, 3H), 2,63-2,47(m, 2H), 2,38-2,20(m, 2H), 2,13-2,05(m, 1H), 1,52(m, 3H), 1,33-1,29(m, 6H).

MS m/z ; 452($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

(2) Trifloaxetat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((isopropyloxycacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-15)

(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alyl 6-(1-((isopropyloxycacbonyl)oxy)etyl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-15-1, 95mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được chất rắn

chứa axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((isopropylloxycarbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic. Bổ sung dimetyl sulfoxit vào chất rắn thu được, và dung dịch được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (pha động: TFA MeCN/H₂O 0,1%= 10/90 - 90/10; v/v). Đoạn được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa, được chiết bằng cloroform và được lọc qua bộ tách pha. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-15, 65mg) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,66-6,58(m, 1H), 5,14-5,01(m, 1H), 4,82-4,75(m, 1H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,33-2,05(m, 4H), 1,48-1,41(m, 3H), 1,26-1,20(m, 6H).

MS m/z; 334([M+H])⁺

Ví dụ A-16:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-16)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((allyloxy)carbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 660mg) và 4-(bromometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (639mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-16, 188mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,96(s, 2H), 4,93-4,78(m, 1H), 2,68-2,52(m, J = 14,9 Hz, 1H), 2,19-2,01(m, 5H), 2,01-1,89(m, 2H).

MS m/z; 316([M+H])⁺

Ví dụ A-17:

Tổng hợp hydroclorua 6-(3-phthalidyl) este của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-17)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-17-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((allyloxy)carbonyl)-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxylic (A-1-2, 640mg) và 3-bromophthalit (456mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-17-1, 380mg) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7,98-7,89(m, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,55(m, 3H), 7,46-7,40(m, 1H), 5,92-5,82(m, 1H), 5,65-5,58(m, 1H), 5,30-5,25(m, 1H), 5,25-5,19(m, 1H), 5,18-5,10(m, 1H), 4,77-4,54 (m, 3H), 2,74-2,65(m, 1H), 2,64-2,50(m, 1H), 2,39-2,28(m, 2H), 2,21-2,16(m, 1H).

MS m/z; 454([M+Na] $^+$)

(2) Hydroclorua 6-(3-phthalidyl) este của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-17)

(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-allyl 6-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl) 3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxylat (A-17-1, 380mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-8 (2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-17, 120mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,98-7,73(m, 4H), 7,53-7,47(m, 1H), 5,18-5,03(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,40-2,24(m, 3H), 2,21-2,15(m, 1H).

MS m/z; 336([M+H] $^+$)

Ví dụ A-18:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)oxy)carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-1)

Bổ sung dung dịch nhỏ giọt 1 mol/l triethylboran-tetrahydrofuran (362ml) vào axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic

(IV) (70,0g) trong thời gian 20 phút trong khi làm lạnh trên đá, và khuấy hỗn hợp trên đá trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào heptan (4200ml) trong thời gian 1 giờ và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng heptan (140ml) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro-[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-1, 89,68g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,89-6,80 (m, 1H), 6,15-6,04 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,53-2,37 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 6H), 0,35-0,22 (m, 4H).

MS m/z ; 272([M+H] $^+$)

(2) (S)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (A-18-2-1) và (R)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (A-18-2-2)

Dung dịch của 1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (146g) trong heptan (146ml) được khuấy ở nhiệt độ -25°C trong thời gian 1,5 giờ. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc để thu được chất rắn không màu chứa (S)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat. Khuấy dung dịch của chất rắn không màu thu được (46,8g) chứa (S)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat trong heptan (94ml) được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 1,5 giờ. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc để thu được (S)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (A-18-2-1, 37,87g) dưới dạng chất rắn không màu. Ngoài ra, 1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (300mg) được điều chế bằng sắc ký cột chiral (CHIRALCEL OD, hexan) để thu được (S)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (A-18-2-1, 117mg) dưới dạng chất rắn không màu và (R)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)cacbonat (A-18-2-2, 129mg) dưới dạng dầu không màu. Cấu trúc tuyệt đối của hợp chất thu được

(A-18-2-1) được xác định bằng phép phân tích cấu trúc tia X.

Phổ của hợp chất (A-18-2-1): ^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,43(q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58(dt, J = 4,5, 10,9 Hz, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,00-1,90(m, 1H), 1,83(d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,72-1,66(m, 2H), 1,52-1,41(m, 2H), 1,12-1,02(m, 2H), 0,94-0,86(m, 7H), 0,79(d, J = 7,0 Hz, 3H).

Phổ của hợp chất (A-18-2-2): ^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,43(q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60(dt, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,98-1,91(m, 1H), 1,83(d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,72-1,67(m, 2H), 1,53-1,40(m, 2H), 1,11-1,03(m, 2H), 0,94-0,86(m, 7H), 0,81(d, J = 7,0 Hz, 3H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3)

Bổ sung kali cacbonat (13,38g) (475ml), vào dung dịch của (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide thu được trong bước (1) (A-18-1, 25,0g) trong dimetyl sulfoxit, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung (S)-1-cloetyl (((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)cacbonat thu được trong bước (2) (A-18-2-1, 29,08g) và 18-crown-6 (25,60g) vào hỗn hợp phản ứng trong lúc rửa kỹ bằng dimetyl sulfoxit (25ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (750ml) trong lúc làm lạnh trên đá và bổ sung hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng đá vào dung dịch hỗn hợp của dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (250ml) và nước (250ml) trong thời gian 20 phút. Etyl axetat (250ml) được sử dụng để rửa bình phản ứng và bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng kết hợp được điều chế và sau đó bổ sung heptan (500ml) vào lớp hữu cơ thu được. Lớp hữu cơ thu được được rửa một lần bằng nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Các chất không tan được lọc và sau đó dung dịch chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-

oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần cô và tinh chế dịch lọc.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,94-6,85(m, 1H), 6,64-6,54(m, 1H), 6,19-6,09(m, 1H), 4,99-4,84(m, 1H), 4,51-4,43(m, 1H), 2,49-2,39(m, 1H), 2,24-2,15(m, 1H), 2,14-2,09(m, 1H), 2,08-2,02(m, 1H), 1,98-1,92(m, 1H), 1,83-1,72(m, 2H), 1,67-1,58(m, 2H), 1,50-1,42(m, 4H), 1,39-1,30(m, 1H), 1,08-0,98(m, 2H), 0,91-0,84(m, 7H), 0,78-0,67(m, 9H), 0,37-0,21(m, 4H).

MS m/z ; 520($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

(4) Benzensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S, 5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-4)

Bổ sung monohydrat của axit benzensulfonic (19,50g) vào dung dịch chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) thu được trong bước (3), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp dung môi của etyl axetat và heptan (50 ml và 25 ml, tương ứng) để thu được benzensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-4, 33,0g) dưới dạng chất rắn không màu. Cấu trúc tuyệt đối của hợp chất thu được (A-18-4) được xác định bằng phép phân tích cấu trúc tia X.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,62-7,56(m, 2H), 7,34-7,27(m, 3H), 6,61-6,57(m, 1H), 5,17-5,05(m, 1H), 4,50-4,44(m, 1H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,29-2,18(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,10-2,06(m, 1H), 1,97-1,92(m, 1H), 1,83-1,74(m, 1H), 1,67-1,59(m, 2H), 1,50-1,43(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,98(m, 2H), 0,91-0,81(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z; 428([M-H]⁻)

[α]_D²⁴ -5,8 (c 1,02, EtOH)

Điểm nóng chảy: 178°C (nhiệt độ phân hủy)

(5) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18)

Bổ sung nước (25ml) vào huyền phù của benzensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic thu được trong bước (4) (A-18-4, 33,0g) trong axeton (125ml) để hòa tan. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch thu được vào nước (1225ml) trong thời gian 30 phút và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 2 giờ. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng nước (50ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-18, 24,08g) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,61-6,55(m, 1H), 4,90-4,77(m, 1H), 4,50-4,43(m, 1H), 2,67-2,54(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 1,97-1,89(m, 3H), 1,83-1,75(m, 1H), 1,66-1,59(m, 2H), 1,51-1,41(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,97(m, 2H), 0,91-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z; 428([M-H]⁻)

Điểm nóng chảy: 175°C (nhiệt độ phân hủy)

(6) Metansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-6)

(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) thu được trong bước (3) và axit metansulfonic được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (4) để thu được metansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-

flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-6) dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 160°C (nhiệt độ phân hủy)

(7) Etansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-7)

(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) thu được trong bước (3) và axit etansulfonic được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (4) để thu được etansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-7) dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 195°C (nhiệt độ phân hủy)

(8) P-toluensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-8)

(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) thu được trong bước (3) và monohydrat của axit p-toluensulfonic được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (4) để thu được p-toluensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-8) dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 175°C (nhiệt độ phân hủy)

(9) (-)-10-camphorsulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-9)

(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-diethyl-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) thu được trong bước (3) và axit (-)-10-camphorsulfonic được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (4) để thu được (-)-10-camphorsulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-18-9) dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 174°C (nhiệt độ phân hủy)

Ví dụ A-19:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-19)

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-1, 33mg) và (R)-1-cloetyl ((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)cacbonat (A-18-2-2, 51mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (3) đến (5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-19, 7,0mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,60(m, 1H), 4,89-4,71(m, 1H), 4,44(dt, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,11-2,01(m, 2H), 1,98-1,93(m, 1H), 1,91(br s, 2H), 1,85-1,77(m, 1H), 1,90-1,60(m, 2H), 1,49-1,42(m, 4H), 1,39-1,31(m, 1H), 1,08-0,98(m, 2H), 0,91-0,83(m, 7H), 0,74(d, J = 7,0 Hz,

3H).

MS m/z; 428([M-H]⁻)

Ví dụ A-20:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20)

(1) (S)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-1) và (R)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-2)

1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-2-1, 600mg) được điều chế bằng sắc ký cột chiral (CHIRALPAK AD-H, hexan/etanol = 95/5) để thu được (S)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-1, 230mg) được rửa giải trước tiên dưới dạng chất rắn không màu và (R)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-2, 200mg) được rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn không màu. Cấu trúc tuyệt đối của hợp chất thu được (A-20-1-2) được xác định bằng phép phân tích cấu trúc tia X.

Phổ của hợp chất (A-20-1-1): ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m, 14H).

[α]_D²² 112,7 (c 1,11, EtOH)

Phổ của hợp chất (A-20-1-2): ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m, 14H).

[α]_D²³ -111,7 (c 1,09, EtOH)

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20)

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-dietyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-1, 1,85g) và (S)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-1, 1,10g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (3) đến (5) để thu được hợp chất nêu ở đề

mục này (A-20, 636mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,70-6,65(m, 1H), 4,88-4,75(m, 1H), 2,66-2,51(m, 1H), 2,14-2,05(m, 1H), 2,02-1,95(m, 4H), 1,95-1,90(m, 2H), 1,79-1,76(m, 6H), 1,71-1,62(m, 6H), 1,42-1,38(m, 3H).

MS m/z ; 408($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$[\alpha]_D^{25}$ 42,9 (c 0,57, MeOH)

(3) Metansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-3)

Theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (6), metansulfonat của axit (1S,2S,3S, 5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-3) thu được dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 154°C (nhiệt độ phân hủy)

(4) Etansulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-4)

Theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (7), etansulfonat của axit (1S,2S,3S, 5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-4) thu được dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 171°C (nhiệt độ phân hủy)

(5) Benzensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-5)

Theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (4), benzensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-5) thu được dưới dạng chất

rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 147°C (nhiệt độ phân hủy)

(6) P-toluensulfonat của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-6)

Theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (8), p-toluensulfonat của axit (1S,2S, 3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-20-6) thu được dưới dạng chất rắn không màu.

Điểm nóng chảy: 146°C (nhiệt độ phân hủy)

Ví dụ A-21:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-21)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-21-1)

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxyl-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-1, 1,45g) và (R)-1-cloetyl adamantan-1-carboxylat (A-20-1-2, 2,08g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (3) để thu được dung dịch chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-21-1), mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

(2) Hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-21-2)

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4 mol/l (2,7ml) vào dung

dịch thu được chứa (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2,2'-diethyl-3-flo-5'-oxospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-21-1) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng hỗn hợp dung môi của etyl axetat và heptan (10 ml và 10 ml, tương ứng) để thu được hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-21-2, 1,20g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,72-6,68(m, 1H), 5,14-5,02(m, 1H), 2,61-2,51(m, 1H), 2,32-2,20(m, 2H), 2,13-2,04(m, 2H), 1,98(br s, 3H), 1,80-1,76(m, 6H), 1,71-1,62(m, 6H), 1,42(d, J = 5,4 Hz, 3H).

MS m/z ; 410($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Điểm nóng chảy: 164°C (nhiệt độ phân hủy)

(3) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-21)

Hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-21-2, 2,20g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-18 (5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (A-21, 1,36g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,68 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,90-4,74(m, 1H), 2,66-2,52(m, 1H), 2,12-2,04(m, 1H), 2,01(dd, J = 2,9, 6,6 Hz, 1H), 1,97(br s, 3H), 1,96-1,90(m, 1H), 1,88(m, 1H), 1,78(d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,71-1,61(m, 6H), 1,40(d, J = 5,4 Hz, 3H).

MS m/z ; 410($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$[\alpha]_D^{24}$ 24,0 (c 0,53, MeOH)

Ví dụ B-1:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (B-1)

(1) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alyloxy)cacbonyl) 2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (B-1-1)

Dung dịch của hỗn hợp gồm axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-1-1, 1,41g), alyl alcohol (336 μ l), N,N-diisopropyletylamin (837 μ l) và N,N-dimetylaminopyridin (60mg) trong cloroform (30ml) được làm nguội đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (837mg) vào dung dịch này, và sau đó hỗn hợp được đun đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian từ 2 ngày. Bổ sung cloroform vào dung dịch phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng axit clohydric 0,25 mol/l, tuần tự một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alyloxy)cacbonyl) 2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (B-1-1, 1,30g) dưới dạng chất vô định hình không màu.

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (B-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alyloxy)cacbonyl) 2-(((alyloxy)cacbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (B-1-1, 701mg) và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat (664mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-8 (1) , (2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (B-1, 115mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,79-6,64(m, 1H), 5,26-4,93(m, 1H), 4,64-4,51(m, 1H), 2,38-2,13(m, 2H), 2,13-1,94(m, 2H), 1,91-1,80(m, 2H), 1,73-1,58(m, 2H), 1,53(dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 7H), 1,38-1,17(m, 3H).

MS m/z; 374([M+H]⁺)

Ví dụ B-2:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy)carbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (B-2)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((allyloxy)carbonyl) 2-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (B-1-1, 650mg) và 4-(brommetyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (384mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (B-2, 262mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 5,05(s, 2H), 4,84-4,68(m, 1H), 2,42-2,27(m, 1H), 2,18(s, 3H), 2,16-2,07(m, 1H), 2,07-1,99(m, 1H), 1,83-1,76(m, 1H), 1,76-1,70(m, 3H).

MS m/z; 316([M+H]⁺)

Ví dụ C-1:

Tổng hợp (1S,2S,3S,5R,6S)-bis((1-(((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)ethyl) 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (C-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-1-1, 573mg) và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat (905mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (C-1, 124mg) dưới dạng dầu màu vàng .

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,84-6,75(m, 1H), 6,75-6,69(m, 1H), 4,85-4,55(m, 3H), 2,55-2,37(m, 1H), 2,37-2,20(m, 2H), 2,10-1,88(m, 6H), 1,79-1,70(m, 4H), 1,66-1,42(m, 13H), 1,42-1,30(m, 4H), 1,30-1,20(m, 2H).

MS m/z; 544([M+H]⁺)

Ví dụ C-2:

Tổng hợp (1S,2S,3S,5R,6S)-bis((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl) 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (C-2)

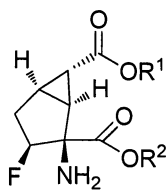
Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (A-1-1, 660mg) và 4-(bromometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (639mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (C-2, 207mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,95(d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,82(s, 2H), 4,80-4,65(m, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,38-2,25(m, 2H), 2,20(s, 3H), 2,17(s, 3H), 2,07-1,98(m, 2H), 1,87-1,77(m, 1H).

MS m/z ; 428($[\text{M}+\text{H}]^+$)

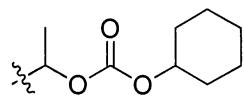
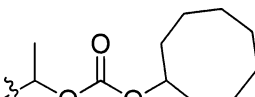
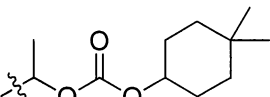
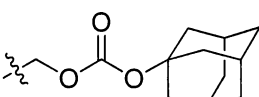
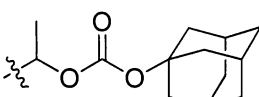
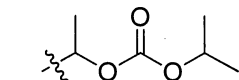
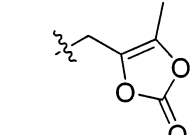
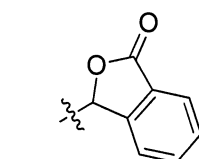
Các công thức cấu tạo của các ví dụ từ A-1 đến A-21, B-1, B-2, C-1, C-2 và ví dụ so sánh 1 được thể hiện trong các bảng từ 1-1 đến 1-6.

Bảng 1-1

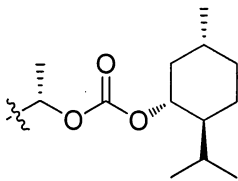
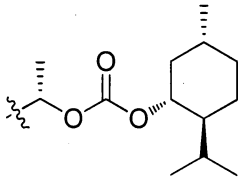
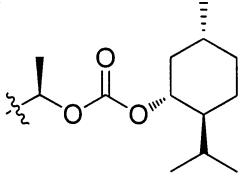
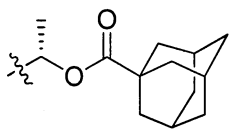
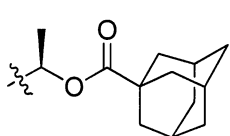


Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ A-1		H	
Ví dụ A-2		H	
Ví dụ A-3		H	
Ví dụ A-4		H	
Ví dụ A-5		H	
Ví dụ A-6		H	
Ví dụ A-7		H	
Ví dụ A-8		H	HCl
Ví dụ A-9		H	

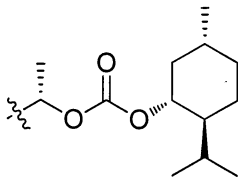
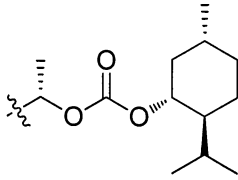
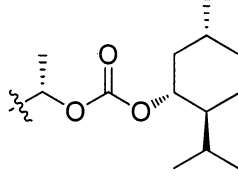
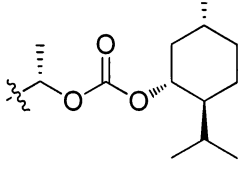
Bảng 1-2

Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ A-10		H	
Ví dụ A-11		H	
Ví dụ A-12		H	
Ví dụ A-13		H	
Ví dụ A-14		H	
Ví dụ A-15		H	CF ₃ CO ₂ H
Ví dụ A-16		H	
Ví dụ A-17		H	HCl

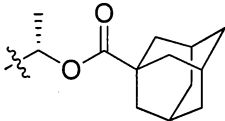
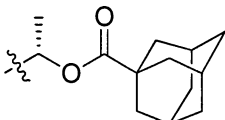
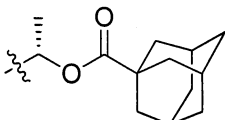
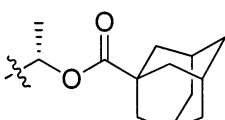
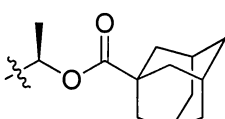
Bảng 1-3

Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ A-18		H	
Ví dụ A-18-4		H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-19		H	
Ví dụ A-20		H	
Ví dụ A-21		H	

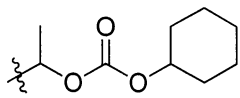
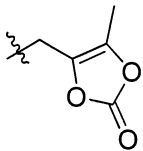
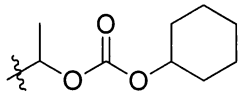
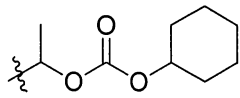
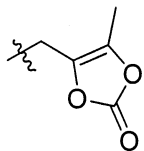
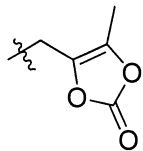
Bảng 1-4

Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ A-18-6		H	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-18-7		H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-18-8		H	axit p-toluensulfonic
Ví dụ A-18-9		H	axit (-)-10-camphorsulfonic

Bảng 1-5

Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ A-20-3		H	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-20-4		H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-20-5		H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$
Ví dụ A-20-6		H	axit p- toluensulfonic
Ví dụ A-21-2		H	HCl

Bảng 1-6

Hợp chất số	R1	R2	Muối
Ví dụ B-1	H		HCl
Ví dụ B-2	H		
Ví dụ C-1			
Ví dụ C-2			
Ví dụ so sánh 1	Et	H	

Ví dụ D-1:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-1)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1)

Bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (3,59ml) vào metanol (40ml) ở nhiệt độ -20°C và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV, 2,00g) và hỗn hợp được đun ở hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được cô hai lần bằng cloroform. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 2,03g) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4,86-4,71(m, 1H), 3,81(s, 3H), 3,67(s, 3H), 2,57-2,42(m, 1H), 2,33-2,23(m, 2H), 2,05-1,96(m, 2H).

MS m/z; 232([M+H]⁺)

(2) (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-2)

Bổ sung N-metylmorpholin (0,265ml) vào huyền phù của axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanoic (600mg) trong cloroform (6ml), bổ sung nhỏ giọt isobutyl cloroformat (0,312ml) ở nhiệt độ -20°C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 15 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (1S,2S, 3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 464mg) trong cloroform (4ml) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -20°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Bổ sung dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết ba lần bằng cloroform. Rửa lớp hữu cơ kết hợp một lần bằng nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 100:0 - 0:100) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-2, 895mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,37-5,20(m, 1H), 4,36-4,28(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,69(s, 3H), 2,64-2,51(m, 2H), 2,38-2,25(m, 2H), 2,12(s, 4H), 2,00(br s, 2H), 1,95-1,88(m, 1H), 1,60-1,51(m, 1H), 1,46(s, 9H), 1,26(s, 2H).

MS m/z; 485([M+Na]⁺)

(3) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-1-3)

Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 2mol/l (2,92ml) vào dung dịch của (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-

(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-2, 895mg) trong tetrahydrofuran (10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng tert-butyl methyl ete, sau đó tạo tính axit bằng 1 mol/l axit clohydric ở nhiệt độ 0°C, và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Các chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (1S,2S,3S, 5R,6S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-1-3, 795mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 5,43-5,22(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 2,60-2,46(m, 2H), 2,40-2,19(m, 1H), 2,18-2,06(m, 4H), 2,02-1,90(m, 1H), 1,45(br s, 9H), 1,26(t, J = 7,0 Hz, 2H).

MS m/z ; 433([M-H] $^-$)

(4) Hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-1)

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4 mol/l (11,0ml) vào huyền phù của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-1-3, 795mg) trong etyl axetat (5ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Chất rắn thu được sau đó được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-1, 543mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (600 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ = 5,30-5,14(m, 1H), 4,25-4,13(m, 1H), 2,73-2,50(m, 3H), 2,50-2,42(m, 1H), 2,39-2,26(m, 1H), 2,26-2,16(m, 2H), 2,16-2,09(m, 4H), 1,95-1,84(m, 2H).

MS m/z ; 335([M+H] $^+$)

Ví dụ D-2:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-2)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimethyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 1,27g) và axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (1,10g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-2, 1,50g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,12(s, 1H), 5,36-5,12(m, 1H), 3,97-3,82(m, 1H), 2,63-2,52(m, 1H), 2,25-2,11(m, 1H), 2,11-2,02(m, 1H), 1,89-1,82(m, 1H), 1,76-1,69(m, 1H), 1,40(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z ; 275($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ D-3:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoaxetamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-3)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-dimethyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 500mg) và 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetic (455mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-3, 300mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,18(s, 1H), 8,21-8,04(m, 1H), 5,35-5,12(m, 1H), 3,62(s, 2H), 2,58-2,39(m, 1H), 2,24-2,11(m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,87(br s, 1H), 1,77-1,69(m, 1H).

MS m/z ; 261($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ D-4:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylbutanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-4)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimethyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 500mg) và axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino) 3-metylbutanoic (564mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-4, 133mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,09(s, 1H), 5,32-5,13(m, 1H), 3,74(d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,65-2,35(m, 1H), 2,31-2,12(m, 2H), 2,12-2,03(m, 1H), 1,93-1,82(m, 1H), 1,80-1,70(m, 1H), 1,05-0,90(m, 6H).

MS m/z ; 303($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ D-5:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-5)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 200mg) và (S)-2,6-bis((tert-butoxycarbonyl)amino)hexanoic (360mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-5, 281mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,21(s, 1H), 8,27(br s, 1H), 8,03(br s, 1H), 5,32-5,13(m, 1H), 3,95-3,85(m, 1H), 2,81-2,70(m, 2H), 2,62-2,40(m, 1H), 2,27-2,10(m, 1H), 2,07(dd, J = 2,7, 6,4 Hz, 1H), 1,95-1,69(m, 4H), 1,66-1,51(m, 2H), 1,47-1,36(m, 2H), 1,17(t, J = 7,2 Hz, 2H).

MS m/z ; 332($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ví dụ D-6:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((2S,3S)-2-amino-3-methylpentanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-6)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 500mg) và (2S,3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylpentanoic (600mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-6, 662mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, METANOL- d_4) δ = 5,40-5,21(m, 1H), 3,84(d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75-2,53(m, 1H), 2,37-2,17(m, 2H), 2,08-1,86(m, 3H), 1,76-1,57(m, 1H), 1,32-1,17 (m, 1H), 1,10(d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04-0,93(m, 3H).

MS m/z; 317([M+H])⁺

Ví dụ D-7:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-methylpentanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-7)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 300mg) và (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylpentanoic (360mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-7, 240mg) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, METANOL-d₄) δ = 5,42-5,23(m, 1H), 4,01-3,91(m, 1H), 2,74-2,56(m, 1H), 2,34-2,19(m, 2H), 2,00-1,89(m, 2H), 1,86-1,75(m, 2H), 1,73-1,63(m, 1H), 1,03(d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01(d, J = 6,2 Hz, 3H).

MS m/z; 317([M+H])⁺

Ví dụ D-8:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamit)propanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-8)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 300mg) và (S)-2-((S)-2-(tert-butoxycarbonyl)propanamit)-propanoic (405mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-8, 452mg) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, METANOL-d₄) δ = 5,37-5,20(m, 1H), 4,57(d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91(d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,70-2,54(m, 1H), 2,31-2,18(m, 2H), 1,97-1,86(m, 2H), 1,48(d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z; 346([M+H])⁺

Ví dụ D-9:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-phenylpropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-9)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 150mg) và axit (S)-2-((S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-phenylpropanoic (207mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-9, 205mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, METANOL- d_4) δ = 7,43-7,28(m, 5H), 5,41-5,25(m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,05-2,95(m, 1H), 2,73-2,58(m, 1H), 2,38-2,21(m, 2H), 2,04-1,92(m, 2H).

MS m/z; 351([M+H] $^+$)

Ví dụ D-10:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-2-((S)-pyrrolidin-2-(carboxyamit))bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-10)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 150mg) và axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (168mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-10, 182mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, METANOL- d_4) δ = 5,40-5,23(m, 1H), 4,32(dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,34-3,25(m, 1H), 2,73-2,59(m, 1H), 2,51-2,41(m, 1H), 2,33-2,22(m, 2H), 2,21-2,13(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 2,00-1,95(m, 1H), 1,94-1,89(m, 1H).

MS m/z; 301([M+H] $^+$)

Ví dụ D-11:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-amino-4-(metylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-11)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 200mg) và axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(metylthio)butanoic (258mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2),

(3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-11, 54,0mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,28(s, 1H), 5,35-5,12(m, 1H), 4,01-3,93(m, 1H), 2,66-2,36(m, 3H), 2,29-2,10(m, 2H), 2,08-1,82(m, 6H), 1,73-1,64(m, 1H).

MS m/z; 335([M+H] $^+$)

Ví dụ D-12:

Tổng hợp hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-aminopropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-12)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dimetyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-1-1, 200mg) và axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (196mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-1 (2), (3) và (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-12, 128mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,15(s, 1H), 5,34-5,11(m, 1H), 3,98-3,85(m, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,23-2,05(m, 2H), 1,91-1,83(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H), 1,35(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z; 275([M+H] $^+$)

Ví dụ D-13:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-13)

(1) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-13-1)

Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (IV, 1,00g) và di-tert-butoxycarbonyl (4,30g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (1) để thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-13-1,

1,30g) dưới dạng chất vô định hình không màu.

(2) (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-2)

Bổ sung allyl bromua (1,09ml) và kali cacbonat (1,18g) vào dung dịch của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-13-1, 1,30g) trong N,N-dimetylformamit (25ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp lần lượt được rửa ba lần bằng nước muối 5% và một lần bằng nước muối. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 100:0 - 60:40) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-2, 1,49g) dưới dạng dầu không màu.

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-3)

Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat dung dịch 4 mol/l (24ml) vào (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-2, 1,49g) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được cô dưới áp suất giảm, bổ sung dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau khi rửa lớp hữu cơ kết hợp một lần bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat khan, các chất không tan được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-3, 949 mg).

(4) (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-((1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)carbonyl)amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-4)

Bổ sung xesi cacbonat (4,05g) và xyclohexyl (1-iodoetyl)cacbonat (2,23g) vào dung dịch của (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-3, 880mg) trong N,N-dimetylformamit (20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian từ 2 giờ trong khi cacbon dioxit được phun vào hỗn hợp. Việc phun sau đó được dừng lại và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ kết hợp lần lượt được rửa ba lần bằng nước muối 5% và một lần bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat khan, chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 100:0 - 50:50) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-(((1-((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-4, 840mg) dưới dạng dầu màu vàng.

(5) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((1-((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-13)

(1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-(((1-((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-4, 958mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-13, 537mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ = 6,79-6,62(m, 1H), 5,85(br s, 1H), 5,36-5,14(m, 1H), 4,73-4,55(m, 1H), 2,69-2,46(m, 1H), 2,45-2,26(m, 1H), 2,20-1,84(m, 4H), 1,80-1,68(m, 2H), 1,59-1,42(m, 5H), 1,41-1,18(m, 6H).

MS m/z; 440([M+Na] $^+$)

Ví dụ D-14:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-2-(((1-

(isobutyloxy)etoxy)cacbonyl)aminobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-14)

(1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-3, 800mg) và 1-iodoethyl isobutytrat (1,37g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-13 (4) và (5) để thu được axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-2-(((1-(isobutyloxy)etoxy)cacbonyl)aminobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-14, 87mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,51(br s, 1H), 6,69-6,49(m, 1H), 5,25-4,98(m, 1H), 2,49-2,36(m, 1H), 2,22-2,06(m, 1H), 2,05-1,90(m, 1H), 1,79(br s, 1H), 1,75-1,62(m, 1H), 1,45-1,34(m, 3H), 1,05(m, 6H).

MS m/z ; 384($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

Ví dụ D-15:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-15)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-15-1)

Bổ sung 4-(hydroxymetyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (45,9mg) và dung dịch N,N-diisopropyletylamin (0,18ml) trong tetrahydrofuran (4ml) vào dung dịch của triphosgen (35mg) trong cloroform (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, bổ sung dung dịch của (1S,2S,3S, 5R,6S)-diallyl 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-13-3, 100mg) trong cloroform (4ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 3 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ lần lượt được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không tan được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hộp silicagel, hexan:etyl axetat = 90:10 - 70:30) để thu được (1S,2S,3S,5R,6S)-diallyl 3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-15-1, 60,0mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

(2) Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic (D-15)

(1S,2S,3S,5R,6S)-dialyl 3-flo-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylat (D-15-1, 1,25g) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ A-1 (4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-15, 94mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,25-5,07(m, 1H), 4,88(s, 2H), 2,55-2,44(m, 1H), 2,21-2,07(m, 4H), 2,02-1,94(m, 1H), 1,83-1,75(m, 1H), 1,72-1,65(m, 1H).

MS m/z; 382([M+Na] $^+$)

Ví dụ D-16:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-6-((1-(isobutyloxy)etoxycacbonyl)-2-(((1-(isobutyloxy)etoxycacbonyl)amino)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (D-16)

Hydroclorua của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(isobutyloxy)etoxycacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-8, 152mg) và 1-iodoetyl isobutytrat (208mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-13 (4) và (5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-16, 108mg) dưới dạng chất vô định hình không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,68-8,51(m, 1H), 6,76-6,65(m, 2H), 6,65-6,57(m, 2H), 5,23-5,05(m, 1H), 2,61-2,39(m, 3H), 2,27-2,13(m, 1H), 2,11-1,97(m, 1H), 1,95-1,82(m, 1H), 1,81-1,69(m, 1H), 1,46-1,35(m, 6H), 1,13-0,98(m, 12H).

MS m/z; 498([M+Na] $^+$)

Ví dụ D-17:

Tổng hợp axit (1S,2S,3S,5R,6S)-3-flo-6-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)cacbonyl)-2-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)cacbonyl)amino)bixyclo-[3.1.0]hexan-2-carboxylic (D-17)

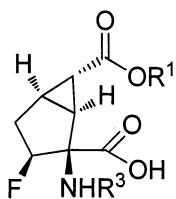
Axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy)carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic (A-16, 340mg) và 4-(hydroxymethyl)-5-methyl-1,3-dioxol-2-on (154mg) được xử lý theo cùng cách như trong ví dụ D-15 (1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (D-17, 53,0mg) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,25-5,09(m, 1H), 4,99-4,86(m, 4H), 2,56-2,43(m, 1H), 2,23-2,10(m, 7H), 2,08-2,01(m, 1H), 1,95-1,87(m, 1H), 1,81-1,73(m, 1H).

MS m/z ; 494($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

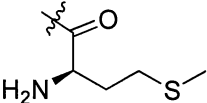
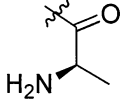
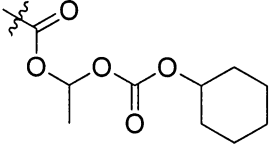
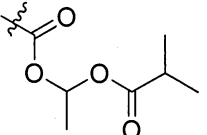
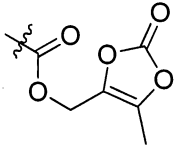
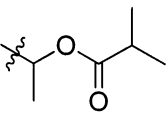
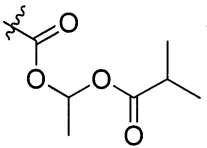
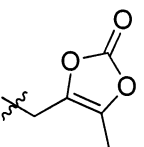
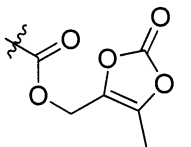
Các ví dụ từ D-1 đến D-17 được thể hiện trong các bảng 2-1 và 2-2.

Bảng 2-1



Hợp chất số.	R1	R3	Muối
Ví dụ D-1	H		HCl
Ví dụ D-2	H		HCl
Ví dụ D-3	H		HCl
Ví dụ D-4	H		HCl
Ví dụ D-5	H		2HCl
Ví dụ D-6	H		HCl
Ví dụ D-7	H		HCl
Ví dụ D-8	H		HCl
Ví dụ D-9	H		HCl
Ví dụ D-10	H		HCl

Bảng 2-2

Hợp chất số	R1	R3	Muối
Ví dụ D-11	H		HCl
Ví dụ D-12	H		HCl
Ví dụ D-13	H		
Ví dụ D-14	H		
Ví dụ D-15	H		
Ví dụ D-16			
Ví dụ D-17			

Thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định của dung dịch

Các hợp chất theo sáng chế (I) được thử nghiệm về độ ổn định của nó trong các dung dịch bằng cách kích thích dịch tiết ra từ dạ dày và ruột non được xác định bên dưới.

Tỷ lệ cặn của các hợp chất theo sáng chế (I) trong dung dịch axit clohydric (pH=1,2) và đệm phosphat 20mM (pH = 6,5) được đo theo phương pháp thử nghiệm sau đây.

Hòa tan hợp chất thử nghiệm trong dung dịch axit clohydric (pH=1,2) chứa axit clohydric và natri clorua hoặc đệm phosphat 20mM (pH=6,5) chứa

dinatri hydrophosphat, natri dihydrophosphat và natri clorua để điều chế dung dịch với nồng độ khoảng 50 μ g/ml (gần tan nếu không hòa tan). Dung dịch được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian một giờ và nồng độ của hợp chất trước và sau khi ủ được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để tính toán phần trăm cặn của hợp chất.

Phần trăm cặn của các hợp chất tương ứng trong dung dịch axit clohydric (pH=1,2) và đệm phosphat 20mM (pH=6,5) được thể hiện trong bảng 3 sau đây.

Bảng 3

Ví dụ số	Phần trăm cặn của các hợp chất (%)	
	pH=1,2	pH=6,5
Ví dụ A-1	100	99
Ví dụ A-2	101	101
Ví dụ A-3	100	100
Ví dụ A-4	99	98
Ví dụ A-7	100	99
Ví dụ A-8	100	101
Ví dụ A-10	100	97
Ví dụ A-13	93	93
Ví dụ A-14	95	97
Ví dụ A-15	102	101
Ví dụ A-16	99	98
Ví dụ A-17	99	97
Ví dụ D-1	103	102
Ví dụ D-2	100	103
Ví dụ D-3	100	102
Ví dụ D-4	101	100
Ví dụ D-6	101	101
Ví dụ D-7	99	102

Như được minh họa ở trên, các hợp chất theo sáng chế có độ ổn định cao trong các dung dịch bằng cách kích thích dịch tiết từ dạ dày và ruột non, nên có thể giả sử rằng các dung dịch này tồn tại dưới dạng tiền dược chất ổn định trong

đường tiêu hóa.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm sinh ra hợp chất có công thức (IV) trong các tiểu thể ở gan

Thử nghiệm xác định phần trăm sinh ra hợp chất có công thức (IV) trong các tiểu thể ở gan người và khi được tiến hành đối với các hợp chất theo sáng chế (I) theo phương pháp sau đây. Khi kiểm soát việc so sánh, dạng etyl este của hợp chất có công thức (IV) (ví dụ so sánh 1) được sử dụng.

Hợp chất thử nghiệm được ủ (ở nhiệt độ 37°C, trong thời gian 15 phút) trong đệm phosphat 0,250 M (pH=7,4) chứa KCl 69mM, cùng với phân đoạn tiểu thể ở gan người (Ms) (Xenotech/H630B/lot, 0810472) hoặc phân đoạn Ms ở khỉ (BD Biosciences/452413/lô, 94518) có mặt hệ thống sinh ra NADPH (0,16mM NADP⁺, 2,4mM MgCl₂, 1,5mM glucoza-6-phosphat). Các nồng độ cuối cùng của hợp chất thử nghiệm và protein Ms của gan được điều chỉnh tương ứng đến 3μM và 1mg protein/ml. Bổ sung 2 lần DMSO vào hỗn hợp phản ứng đã ủ, tiếp đó khuấy và ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút (nhiệt độ 4°C, thời gian 10 phút). Chất nổi bề mặt thu được được phân tích bằng hệ thống sắc ký lỏng - phổ khối tandem (LC-MS/MS). Giới hạn dưới định lượng là 0,3μM đối với cả hai hợp chất thử nghiệm và hợp chất có công thức (IV).

Dữ liệu phần trăm sinh ra của hợp chất có công thức (IV) trong tiểu thể ở gan người và khỉ đã được biết trong bảng 4 sau đây dựa vào các hợp chất tương ứng.

Bảng 4

Hợp chất số	Tỷ lệ phần trăm (%) của hợp chất có công thức IV trong các tiểu thể ở gan	
	Người	Khỉ
Ví dụ A-1	100	90
Ví dụ A-2	100	82
Ví dụ A-3	101	78
Ví dụ A-4	94	72
Ví dụ A-5	72	NT
Ví dụ A-6	90	NT
Ví dụ A-7	19	NT
Ví dụ A-8	36	38
Ví dụ A-9	56	NT
Ví dụ A-10	69	97
Ví dụ A-11	93	NT
Ví dụ A-12	94	NT
Ví dụ A-13	86	75
Ví dụ A-14	51	NT
Ví dụ A-15	22	NT
Ví dụ A-16	29	46
Ví dụ A-17	86	80
Ví dụ A-18	84	NT
Ví dụ A-18-4	NT	75
Ví dụ A-19	87	NT
Ví dụ A-21	87	93
Ví dụ tham khảo 1	< 10	NT

NT: Không thử nghiệm

Hợp chất của ví dụ so sánh 1 được chuyển hóa tiểu thể ở gan ở người thành hợp chất có công thức (IV) ở mức rất thấp, xấp xỉ 100% phần còn lại không thay đổi (ví dụ so sánh 1). Mặt khác, các hợp chất theo sáng chế được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV) ở các mức cao và sự chuyển hóa được diễn ra ở cả tiểu thể ở gan người và khỉ, do vậy cho phép mang sự chuyển hóa từ các tiền dược chất thành hợp chất gốc của chúng.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm sinh ra hợp chất có công thức (IV) trong huyết

thanh

Thử nghiệm xác định phần trăm sinh ra của hợp chất có công thức (IV) trong huyết thanh người và khi được tiến hành đối với các hợp chất theo sáng chế (I) theo phương pháp sau đây. Như sự kiểm soát sự so sánh, dạng etyl este của hợp chất có công thức (IV) (ví dụ so sánh 1) được sử dụng.

Bổ sung hợp chất thử nghiệm vào huyết thanh người hoặc khi để thu được nồng độ là $3\mu\text{M}$ và hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 37°C trong khoảng thời gian nhất định. Tiếp đến, bổ sung $200\mu\text{l}$ hỗn hợp axetonitril/metanol lỏng chứa chất chuẩn trong vào $50\mu\text{l}$ mỗi mẫu ủ, tiếp đó khuấy và ly tâm (ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 10 phút). Chất nổi bề mặt thu được được phân tích LC-MS/MS. Giới hạn dưới định lượng là $0,03\mu\text{M}$ đối với cả hai hợp chất thử nghiệm và hợp chất có công thức (IV).

Dữ liệu phần trăm sinh ra của hợp chất có công thức (IV) trong huyết thanh người và khi được thể hiện trong bảng 5 sau đây tương ứng với các hợp chất tương ứng.

Bảng 5

	Tỷ lệ (%) của hợp chất có công thức IV trong huyết thanh	
Hợp chất số	Người	Khi
Ví dụ A-16	75	80
Ví dụ A-17	37	NT
Ví dụ tham khảo 1	< 5	NT

NT: Không thử nghiệm

Hợp chất của ví dụ so sánh 1 được chuyển hóa bởi huyết thanh người thành hợp chất có công thức (IV) ở mức rất thấp. Mặt khác, các hợp chất theo sáng chế được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV) ở các mức cao và sự chuyển hóa diễn ra ở cả huyết thanh người và khi, do vậy cho phép chuyển hóa các tiền dược chất này thành hợp chất gốc của chúng.

Thử nghiệm 4: Thử nghiệm xác định tỷ lệ phần trăm sinh ra của hợp chất có công thức (IV) trong ruột non người S9

Thử nghiệm để xác định phần trăm sinh ra của hợp chất có công thức (IV) trong ruột non người S9 được tiến hành đối với các hợp chất theo sáng chế (I) theo phương pháp sau đây.

Các hợp chất theo sáng chế được ủ (ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 1 giờ) trong đệm phosphat 0,1 M (pH=7,4) cùng với đoạn ruột non người S9 (Xenotech, LLC/CP710571/Lot, 710571) có mặt Mg^{2+} (5mM), Ca^{2+} (5mM) và Zn^{2+} (0,1mM). Các nồng độ cuối cùng của mỗi hợp chất theo sáng chế và protein ruột non S9 lần lượt được điều chỉnh đến 3 μ M và 1mg protein/ml. Bổ sung 3 lần DMSO vào hỗn hợp phản ứng đã ủ, tiếp đó khuấy và ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút (nhiệt độ 4°C trong thời gian 10 phút). Chất nổi bề mặt thu được được phân tích bằng hệ thống sắc ký lỏng - phổ khối tandem (LC-MS/MS). Giới hạn dưới định lượng là 0,3 μ M đối với cả hai hợp chất theo sáng chế có công thức (I) và hợp chất có công thức (IV).

Hệ thống LC-MS/MS được sử dụng trong phép đo được lắp thiết bị Waters XBridge Amit (3,5 μ m, 50mM $\times$ 4,6mM I.D.), Waters Atlantis T3 (3 μ m, 50mM $\times$ 4,6mM I.D.), hoặc Shimadzu Shim-pack XR-ODS (2,2 μ m, 30mM $\times$ 3,0mM I.D.) dưới dạng cột tách. Pha động là dung dịch axit formic /axetonitril 0,1% hoặc dung dịch axit formic /metanol 0,1% (tốc độ chảy: 0,7-1,3ml/phút) và chất phân tích được rửa giải ở chế độ gradient tuyến tính. Sự phát hiện MS/MS của các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) và hợp chất có công thức (IV) được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống API4000 hoặc Triple quad 5500 với giao diện TurbolonSpray (cả hai là sản phẩm của AB SCIEX) trong hoặc chế độ phát hiện ion dương hoặc âm.

Phần trăm tạo thành của hợp chất có công thức (IV) trong ruột non người S9 được thể hiện trong bảng 6 sau đây tương ứng với các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 6

Hợp chất số	Tỷ lệ (%) tạo thành của hợp chất có công thức IV trong ruột non người S9
Ví dụ D-1	20,9
Ví dụ D-2	17,8
Ví dụ D-3	< 10
Ví dụ D-4	< 10
Ví dụ D-5	25,9
Ví dụ D-6	< 10
Ví dụ D-7	11,7
Ví dụ D-8	11,7
Ví dụ D-9	< 10
Ví dụ D-10	< 10
Ví dụ D-11	< 10

Khi đến ruột, sự chuyển hóa của các hợp chất thử nghiệm theo sáng chế (I) thành hợp chất có công thức (IV) tiến hành trong ruột non người S9.

Thử nghiệm 5: Đo các nồng độ huyết tương của hợp chất có công thức (IV) trong khi

Thử nghiệm để đo nồng độ huyết tương của hợp chất có công thức (IV) khi dùng qua đường miệng các hợp chất có công thức (IV) và các hợp chất theo sáng chế (I) được tiến hành theo phương pháp sau đây.

Hợp chất có công thức (IV) hoặc các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) được cho khi đuôi dài đực dùng qua đường miệng (điều kiện ăn) ở liều lượng 4,92 μ mol/kg (chất mang: dung dịch metyl xenluloza (MC) 0,5%; cho dùng ở liều lượng 5ml/kg).

Hai và 4 giờ sau khi sử dụng qua đường miệng, xấp xỉ 0,7ml máu được lấy từ ven ở đầu (chất chống kết tụ: EDTA-2K). Huyết thanh khô phục bằng cách ly tâm (3000 vòng/phút, nhiệt độ 4°C, trong thời gian 10 phút) được bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ -80°C cho đến khi sử dụng để phân tích. Trong trường hợp phân tích, 50 μ l mẫu huyết thanh được rã đông dưới sự làm lạnh bằng đá và sau khi bổ sung 200 μ l hỗn hợp axetonitril/metanol lỏng chứa chất

chuẩn trong, hỗn hợp thu được được khuấy và ly tâm (nhiệt độ 4°C, trong thời gian 10 phút); chất nổi bề mặt thu được phân tích LC-MS/MS. Các giới hạn dưới định lượng của các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) và hợp chất có công thức (IV) lần lượt là 1ng/ml và 3ng/ml.

Dữ liệu về nồng độ huyết thanh của hợp chất có công thức (IV) sau khi dùng qua đường miệng các hợp chất tương ứng được thể hiện trong bảng 7 sau đây.

Bảng 7

Hợp chất số	Nồng độ (ng/ml) của hợp chất IV trong huyết thanh khi	
	Sau 2 giờ	Sau 4 giờ
Hợp chất IV	8,15	18,8
Ví dụ A-1	197	270
Ví dụ A-2	305	302
Ví dụ A-3	277	271
Ví dụ A-10	94,9	119
Ví dụ A-16	55,5	52,0
Ví dụ A-18-4	309	412
Ví dụ A-21	364	387
Ví dụ D-1	141	128

Như được thể hiện trên đây, việc dùng qua đường miệng các hợp chất theo sáng chế (I) ghi lại sự gia tăng nổi bật về nồng độ huyết thanh của hợp chất có công thức (IV) so với hợp chất có công thức (IV) dùng qua đường miệng.

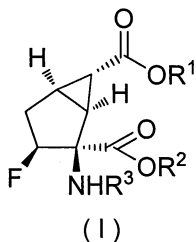
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế là rất hữu ích làm các tiền dược chất của hợp chất có công thức (IV) mà có hoạt tính mạnh trên thụ thể glutamat hướng chuyển hóa nhóm 2. Do đó, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng làm chất để phòng hoặc điều trị các tình trạng bệnh mà được kiểm soát bằng chất chủ vận thụ thể glutamat

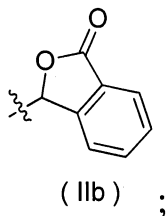
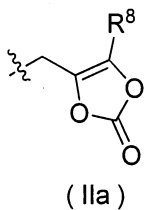
hướng chuyển hóa nhóm 2, như bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các tình trạng bệnh liên quan của nó, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh và các tình trạng bệnh tâm-thần kinh khác, và chứng nghiện thuốc, rối loạn nhận biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các tình trạng bệnh thần kinh khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

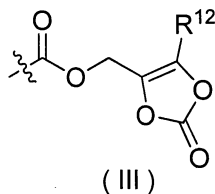
1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó R^1 và R^2 có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, hoặc công thức (IIa) hoặc (IIb) dưới đây:



R^3 là nguyên tử hydro, công thức $-(AA)_n-H$, $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-R^{10}$ hoặc $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^{11}$, hoặc công thức (III) dưới đây:



trong đó R^4 và $R^{4'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^5 là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^6 và $R^{6'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^7 là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý

được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm aryl (nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^8 là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm phenyl;

R^9 và $R^{9'}$ có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^{10} là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm phenyl (nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^{11} là nhóm C_{1-10} alkyl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl (nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc nhóm aryl (nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl);

R^{12} là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm phenyl;

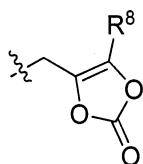
AA là nhóm aminoaxyl; và

n là số nguyên từ 1 đến 3,

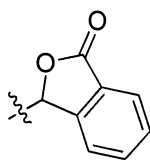
với điều kiện các hợp chất trong đó mỗi nhóm R^1 , R^2 và R^3 là nguyên tử hydro được loại trừ, hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó trong công thức (I), R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (trong đó R^4 , $R^{4'}$ và R^5 là như được định nghĩa trong điểm 1) hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (trong đó R^6 , $R^{6'}$ và R^7 là như được định nghĩa trong điểm 1) hoặc công thức (IIa) hoặc (IIb) dưới đây:



(IIa)



(IIb)

trong đó R^8 là như được định nghĩa trong điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (trong đó R^4 , $R^{4'}$ và R^5 là như được định nghĩa trong điểm 1) hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (trong đó R^6 , $R^{6'}$ và R^7 là như được định nghĩa trong điểm 1), hoặc muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó trong công thức (I), R^1 có công thức $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ hoặc $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, trong đó R^5 là nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một hoặc ba nhóm metyl); R^7 là nhóm C_{3-8} xycloalkyl được thế bằng từ một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl hoặc là nhóm adamantyl (nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_{1-6} alkyl); và R^4 , $R^{4'}$, R^6 và $R^{6'}$ là như được định nghĩa trong điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó trong công thức (I), R^2 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó trong công thức (I), R^1 và R^2 là nguyên tử hydro; R^3 có công thức $-(AA)_n-H$, trong đó AA là nhóm aminoaxyl và n là 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó trong công thức (I), R^3 có công thức $-(AA)_n-H$, trong đó AA là nhóm aminoaxyl có nguồn gốc từ axit amin tự nhiên và n là 1, hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)-
cacbonyl- 2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-
5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-
carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-
metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-
carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetyladamantan-1-
cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-
(((octanoyloxy)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoyloxy)metoxy)cacbonyl)-3-
flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)-
etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclooctyloxy)cacbonyl)-
oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetylxclohexyl)oxy)-
cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-yloxy)cacbonyl)oxy)metoxy)-
cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-yloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)-
cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-
yl)metoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic,

6-(3-phthalidyl) este của axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flobixyclo-
[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metylthio)butanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoaxetamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylbutanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylpentanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamit)propanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-phenylpropanamit)-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]-hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]-hexan-2-carboxylic,

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)-cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic, và

axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)-cacbonyl)-2-amino-3-flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-cacbonyl)oxy)metoxy)cacbonyl-2-amino-3-

flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl-2-amino-3-

flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-((1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-

metylxclohexyl)oxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((xyclohexyloxy)cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-3-

flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((S)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)-

cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-flo-6-(((R)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)-

cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-cacbonyl)oxy)etoxy)cacbonyl)-2-amino-3-

flobixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

17. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 hoặc muối được dụng của chúng.

18. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 hoặc muối được dụng của chúng, để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lo âu và các bệnh liên quan, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh động kinh, rối loạn phát triển, rối loạn giấc ngủ và các bệnh tâm-thần kinh khác, và chúng nghiện thuốc, rối loạn nhận

biết, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến tính cứng cơ, chứng thiếu máu não, chứng thiếu năng não, rối loạn tủy sống, bệnh đầu và các rối loạn thần kinh khác.