



(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

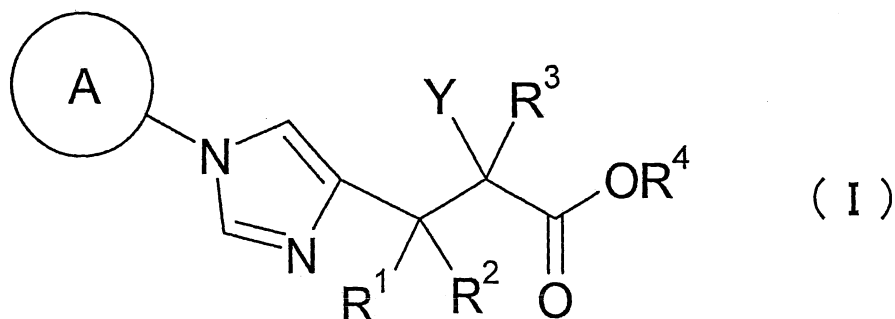
(11) 
1-0019905

(51)⁷ **C07D 233/64, A61K 31/4164, 31/4178, (13) B**
31/5377, A61P 7/02, 9/02, 9/04, 9/10,
11/00, 31/00, 43/00, C07D 403/06,
413/06

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2012-02236 | (22) | 14.03.2011 | | |
| (86) | PCT/JP2011/055953 | 14.03.2011 | (87) | WO2011/115064A1 | 22.09.2011 |
| (30) | 2010-062155 | 18.03.2010 | JP | | |
| (45) | 25.10.2018 | 367 | (43) | 25.02.2013 | 299 |
| (73) | DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan | | | | |
| (72) | NAGATA, Tsutomu (JP), INOUE, Masahiro (JP), ASHIDA, Yuka (JP), NOGUCHI, Kengo (JP), ONO, Makoto (JP) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **DẪN XUẤT IMIDAZOL ĐƯỢC THẾ BẰNG XYCLOALKYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này:



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, v.v.; mỗi một R¹, R², và R³ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất; và Y biểu thị -CH₂- CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (trong đó R⁵ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất), hoặc tương tự thể hiện hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả và hữu dụng làm thuốc điều trị bệnh nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, chứng nhồi máu não, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, chứng nghẽn mạch phổi, và bệnh tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl mới có hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả.

Tình trạng kỹ thuật được đề cập

Khi các rối loạn về mạch máu xuất hiện *in vivo*, các chuỗi dây truyền tiêu cầu và/hoặc đông máu được kích hoạt nhằm ngăn chặn sự rò rỉ máu để tạo ra các cục huyết khối, kết quả là quá trình này ngăn chặn sự xuất huyết. Thrombin được tạo ra bởi quá trình kích hoạt chuỗi dây truyền đông máu tách fibrinogen để tạo ra fibrin không hòa tan. Fibrin tồn tại dưới dạng một mạng lưới trong các cục huyết khối và hoạt động để làm ổn định cục huyết khối. Phản ứng này được gọi là phản ứng đông máu. Fibrin tạo ra sau đó bị thoái biến thông qua phản ứng *in-vivo*. Phản ứng này là phản ứng phân hủy fibrin. Trong những điều kiện bình thường, phản ứng đông máu và phản ứng phân hủy fibrin cân bằng nhau, và không xảy ra sự tích tụ bất thường về huyết khối trong mạch máu. Tuy nhiên, khi cân bằng bị phá vỡ để đẩy nhanh quá trình đông máu, thì có thể dẫn đến trạng thái cục huyết khối có thể được tạo ra trong mạch máu, dẫn đến nhiều bệnh khác nhau do chứng huyết khối gây ra. Sự hình thành cục huyết khối do ba yếu tố gây nên (tam chứng Virchow: thay đổi về các đặc tính của thành mạch máu, thay đổi về các thành phần trong máu, và thay đổi về dòng máu). Bệnh do sự hình thành cục huyết khối gây ra là một trong các nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở các quốc gia phát triển.

TAFI (yếu tố ức chế phân hủy fibrin có thể hoạt hóa được bởi thrombin - thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) là một enzym carboxypeptidaza được tạo ra ở trong gan và được tiết vào trong máu. Enzym này được kích hoạt thông qua quá trình tách 92 gốc axit amin có đầu tận cùng N bởi thrombin hoặc

các phức thrombin/thrombomodulin. TAFI còn được gọi là procarboxypeptidaza U, procarboxypeptidaza R, hoặc procarboxypeptidaza B huyết tương.

TAFI hoạt hóa được gọi là TAFIa. TAFIa ức chế phản ứng phân hủy fibrin bằng cách loại bỏ gốc Lys hoặc Arg có đầu tận cùng C của fibrin hoặc các sản phẩm thoái biến fibrin (FDP), đây là các thành phần chính của các cục huyết khối. Hai enzym, tPA (enzym hoạt hóa plasminogen mô) và plasminogen, cảm ứng và đẩy nhanh phản ứng phân hủy fibrin, liên kết với gốc Lys của fibrin hoặc các FDP thông qua các vị trí liên kết Lys của chúng. Trên bề mặt của phân tử fibrin, tPA sau đó kích hoạt plasminogen và chuyển hóa nó thành plasmin để khởi đầu phản ứng phân hủy fibrin. Plasmin tách fibrin, và gốc Lys hoặc Arg xuất hiện tại các đầu tận cùng C của các FDP được tạo ra. Việc tiếp tục phản ứng phân hủy fibrin cho phép plasminogen và tPA liên kết mới với các gốc Lys của các FDP để tạo ra thêm plasmin. Quá trình này thúc đẩy một cách hiệu quả phản ứng phân hủy fibrin (cơ chế phản hồi ngược tích cực của phản ứng phân hủy fibrin). TAFIa ức chế sự kích hoạt plasminogen của tPA trên phân tử fibrin bằng cách loại bỏ các gốc Lys có đầu tận cùng C của các FDP. Kết quả, phản ứng phân hủy fibrin hiệu quả không xảy ra. TAFIa ngăn chặn cơ chế phản hồi ngược tích cực của phản ứng phân hủy fibrin. Các phát hiện này được mô tả một cách chi tiết trong tài liệu về TAFI và các thuốc ức chế nó (tài liệu Phi Patent 1).

Như được mô tả ở trên, tính cân bằng chính xác giữa phản ứng đông máu và phản ứng phân hủy fibrin đạt được *in vivo*. Khi quá trình đông máu bị thúc đẩy nhanh hơn bởi các bệnh hoặc tương tự, thì các cục huyết khối có thể sẽ được hình thành, phát triển nhiều loại bệnh. Các bệnh như vậy bao gồm nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, và xơ hóa phổi.

Việc điều trị huyết khối trước đây thường nhằm vào các enzym trong các chuỗi dây truyền đông máu. Các enzym này bao gồm yếu tố đông máu hoạt hóa

X (Xa), thrombin, và tương tự. Các thuốc ức chế đối với các enzym này có nguy cơ gây ra phản ứng phụ tiềm tàng như xuất huyết chẳng hạn. Heparin hoặc heparin phân tử lượng thấp không có hy vọng đạt được hiệu quả thuốc khi sử dụng theo đường uống và đòi hỏi phải sử dụng trong bệnh viện. Warfarin có thể sử dụng được theo đường uống nhưng lại đòi hỏi phải làm các xét nghiệm máu định kỳ bởi lý do là thuốc này tương tác với các thuốc khác, v.v.. Aspirin là thuốc có thể sử dụng theo đường uống để ngăn chặn sự hình thành cục huyết khối bằng cách ngăn chặn quá trình hoạt hóa các tiểu cầu, nhưng lại có các phản ứng phụ như xuất huyết dạ dày. Mục đích là phải cải thiện hơn nữa các liệu pháp điều trị hiện tại nhằm ngăn chặn thời gian chảy máu không bị kéo dài trong khi vẫn duy trì được hiệu quả điều trị cao nhờ sử dụng thuốc. Các thuốc ức chế TAFIa được cho là có nguy cơ xuất huyết rất thấp, vì các thuốc này không ảnh hưởng đến quá trình cầm máu liên quan đến đông máu và các tiểu cầu.

Trong các bệnh lý mà ở đó, có thể xuất hiện vấn đề, cục huyết khối có khả năng được hình thành do bởi các phản ứng đông máu tăng nhanh, các cục huyết khối có thể được loại bỏ nhanh hơn bằng cách thực hiện phản ứng phân hủy fibrin hiệu quả thông qua quá trình ức chế TAFIa. Điều này có thể hy vọng để tạo ra những hiệu quả tuyệt vời trong điều trị/phòng ngừa các bệnh do huyết khối gây ra. Một số trường hợp thực nghiệm trên động vật chứng minh hiệu quả chống huyết khối bằng cách ức chế TAFIa đã được thông báo cho đến hiện nay.

Có báo cáo khẳng định rằng, sử dụng theo đường tĩnh mạch polypeptit ức chế TAFIa gồm 39 amino axit (thuốc ức chế carboxypeptidaza khoai tây (PCI)) cho chuột thể hiện hiệu quả chống huyết khối ở các mẫu huyết khối cảm ứng gây ra bằng sắt clorua (tài liệu phi sáng chế 2).

Thuốc ức chế TAFIa phân tử lượng thấp làm giảm số lượng các cục huyết khối tới gần 35% khi sử dụng theo đường tĩnh mạch cho các mẫu thử bị huyết khối tĩnh mạch (tài liệu phi sáng chế 3)

Hợp chất ức chế TAFIa phân tử lượng thấp thể hiện, ở các mẫu chuột bị huyết khối tắc mạch, làm giảm số lượng cục huyết khối lắng đọng ở thận với tác

dùng làm gia tăng chất chỉ điểm phân hủy fibrin D-dime cũng như hiệu quả chống huyết khối có thể so sánh được với liều lượng tPA giảm khi sử dụng kết hợp với tPA (các tài liệu phi sáng chế 4 và 5).

Các tài liệu sáng chế từ 1 đến 5 bộc lộ các hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế TAFIa.

Danh mục tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc tế số WO 2002/014285

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO 2003/061652

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số WO 2003/061653

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO 2005/105781

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số WO 2003/013526

Tài liệu sáng chế 6: US 2003/199522 A1

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Willemse JL, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71

Tài liệu phi sáng chế 2: Wang X. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410

Tài liệu phi sáng chế 3: Bunnage ME., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103

Tài liệu phi sáng chế 4: Muto, Y., et al., Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749

Tài liệu phi sáng chế 5: Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Các hợp chất có hoạt tính ức chế TAFIa đã biết hiện nay ít thỏa mãn về tính hiệu quả hoặc độ an toàn như nguy cơ xuất huyết, và nhu cầu khẩn thiết cần có thuốc ức chế TAFIa tuyệt vời về độ an toàn và tính hiệu quả.

Giải quyết vấn đề

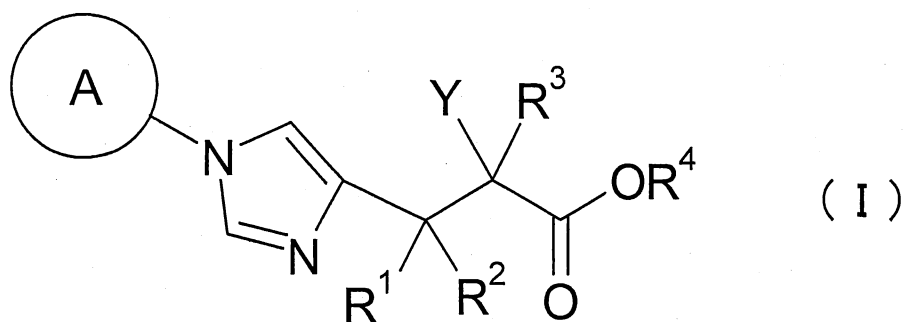
Các tác giả sáng chế đã tiến hành thực hiện các tổng hợp và nghiên cứu khác nhau nhằm mục đích thu được thuốc điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi có hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả. Kết quả, các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế nhờ bởi khám phá ra rằng, dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl có cấu trúc đặc biệt hoặc muối được dụng của dẫn xuất này thể hiện hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả.

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl hoặc muối được dụng của dẫn xuất này, các hợp chất này thể hiện hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả, và được phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

(1) hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

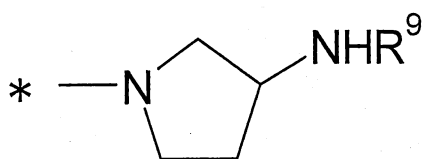
[Công thức 1]



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm

heteroxycyloxy; mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất; và Y là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất), $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất), hoặc

[Công thức 2]



(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất, và * là vị trí thế)

trong đó nhóm tiền được chất được thể hiện bởi R^4 là nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl) carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; và

trong đó nhóm tiền được chất được thể hiện bởi R^6 , R^8 , hoặc R^9 là nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxycyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyloxycarbonyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(2) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxyclyloxy;

(3) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl;

(4) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxyclyloxy;

(5) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau;

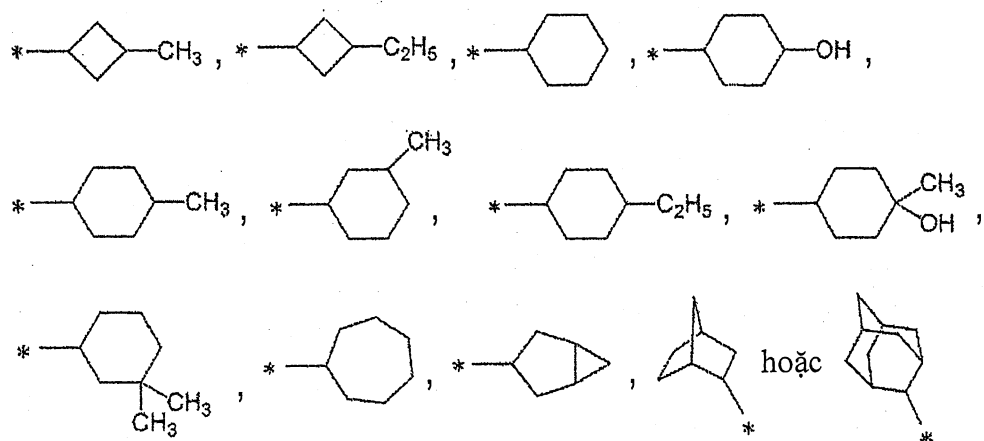
(6) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl;

(7) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau;

(8) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl;

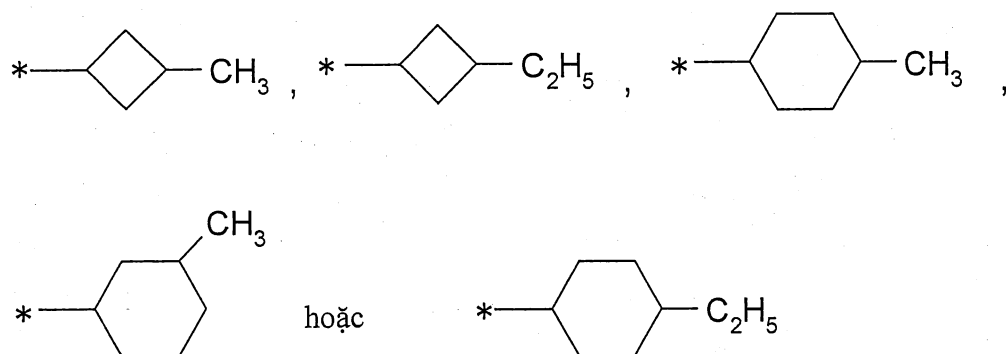
(9) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm:

[Công thức 3]

(trong đó $\ast$ là vị trí thế);

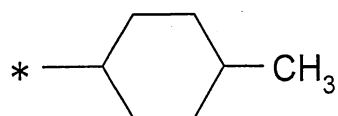
(10) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm:

[Công thức 4]

(trong đó $\ast$ là vị trí thế);

(11) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm:

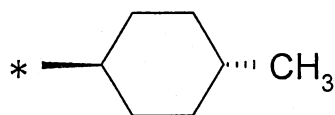
[Công thức 5]



(trong đó * là vị trí thế);

(12) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm:

[Công thức 6]



(trong đó * là vị trí thế);

(13) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó Y là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1));

(14) hợp chất theo điểm (13) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^5 là nguyên tử hydro;

(15) hợp chất theo điểm (13) hoặc (14) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^6 là nguyên tử hydro;

(16) hợp chất theo điểm (13) hoặc (14) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^6 là nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

(17) hợp chất theo điểm (16) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó nhóm tiền được chất được biểu thị bởi R^6 là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl], nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxycarbonyl], nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxycarbonyl}), hoặc nhóm (1-axetoxietoxycarbonyl);

(18) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó Y là nhóm: $-O-CH(R^7)-CH_2-NHR^8$ (trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1));

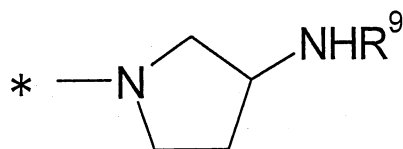
(19) hợp chất theo điểm (18) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^7 là nguyên tử hydro;

(20) hợp chất theo điểm (18) hoặc (19) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^8 là nguyên tử hydro;

(21) hợp chất theo điểm (19) hoặc (20) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^8 là nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

(24) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó Y là nhóm:

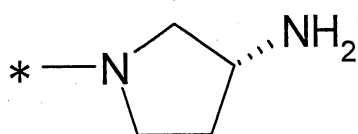
[Công thức 7]



(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1), và * là vị trí thế);

(23) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó Y là nhóm:

[Công thức 8]



(trong đó * là vị trí thế);

(24) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (12) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó Y là nhóm:

[Công thức 9]



(trong đó * là vị trí thế);

(25) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (24) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro;

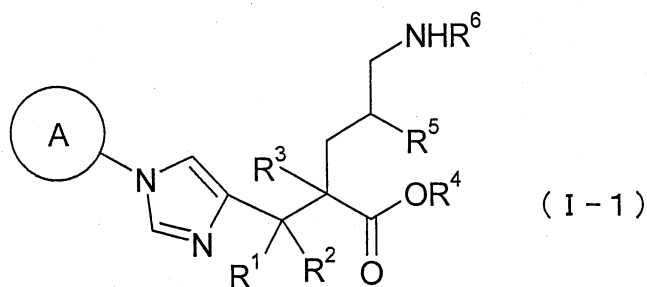
(26) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (25) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^4 là nguyên tử hydro;

(27) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (25) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^4 là nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

(28) hợp chất theo điểm (27) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó nhóm tiền được chất được biểu thị bởi R^4 là nhóm benzyl hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl;

(29) hợp chất có công thức chung (I-1) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 10]



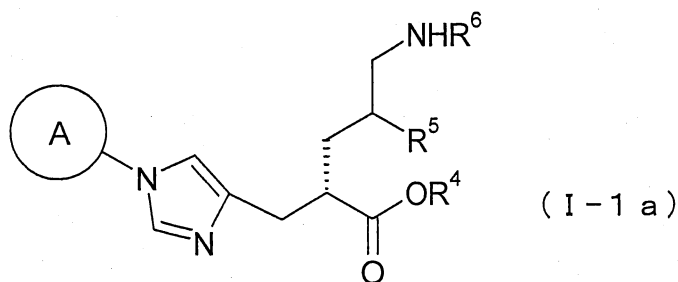
trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxyclyloxy; mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1); R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

(30) hợp chất theo điểm (29) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^5 là nguyên tử hydro; và R^6 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(31) hợp chất theo điểm (29) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^5 là nguyên tử hydro; và R^6 là nguyên tử hydro, nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl, nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl), hoặc nhóm (1-axetoxyetoxy)carbonyl;

(32) hợp chất có công thức chung (I-1a) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 11]



trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^6 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3

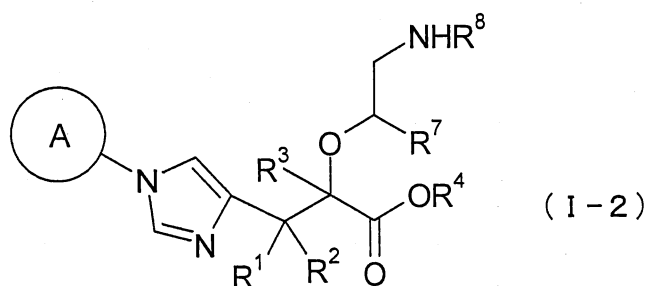
nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heterocyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heterocyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(33) hợp chất theo điểm (32) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; R^1 , R^2 , và R^3 tất cả đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^5 là nguyên tử hydro; và R^6 là nguyên tử hydro, nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl), hoặc nhóm (1-axetoxyethoxy)carbonyl;

(34) hợp chất theo điểm (32) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm methyl hoặc nhóm etyl; và tất cả trong số R^4 , R^5 , và R^6 đều là nguyên tử hydro;

(35) hợp chất có công thức chung (I-2) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 12]



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy; mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1); R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

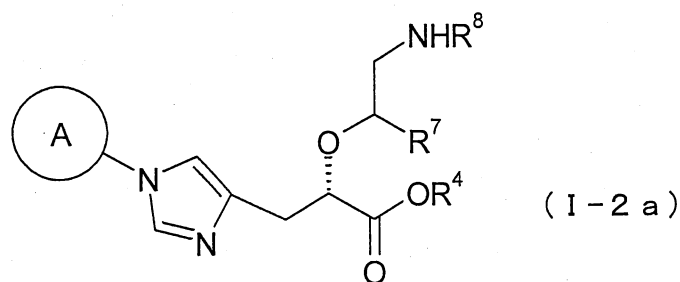
(36) hợp chất theo điểm (35) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^7 là nguyên tử hydro; và R^8 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxycyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(37) hợp chất theo điểm (35) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống

nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; và cả hai R^7 và R^8 đều là nguyên tử hydro;

(38) hợp chất có công thức chung (I-2a) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 13]



trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định ở điểm (1);

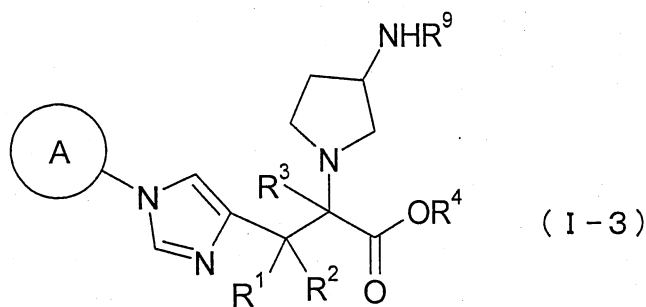
(39) hợp chất theo điểm (38) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^7 là nguyên tử hydro; và R^8 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ

nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heterocyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heterocyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(40) hợp chất theo điểm (38) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl; và tất cả trong số R^4 , R^7 , và R^8 là nguyên tử hydro;

(41) hợp chất có công thức chung (I-3) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 14]



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heterocyclloxy; mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1); và R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm (1);

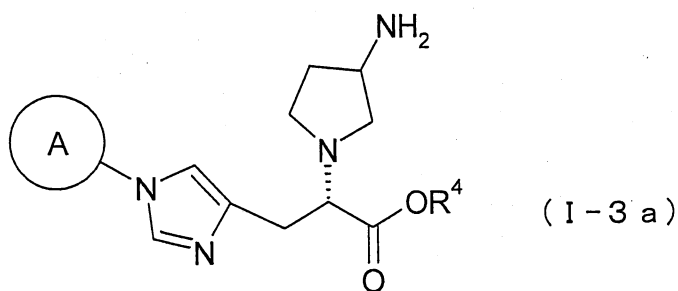
(42) hợp chất theo điểm (41) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một

trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; và R^9 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(43) hợp chất theo điểm (41) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; và R^9 là nguyên tử hydro;

(44) hợp chất có công thức chung (I-3a) hoặc muối được dụng của hợp chất này:

[Công thức 15]



trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; và R⁴ là nguyên tử hydro; nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl;

(45) hợp chất theo điểm (44) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; và R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl;

(46) hợp chất theo điểm (45) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl; và R⁴ là nguyên tử hydro;

(47) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm gồm

axit 5-amino-2-[(1-xyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-etylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(3-metylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[(1R,3S,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxyxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxy-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

axit 5-amino-2-{{1-(3-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-[(1-xycloheptyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[exo-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[endo-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric,
 axit 2-[(1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-5-aminovaleric,
 axit 5-amino-2-{{1-(4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valeric,
 benzyl 5-amino-2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valerat,
 axit 2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-(L-phenylalanyl-amino)valeric,
 axit 2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-(L-norleuxyl-amino)valeric,
 axit 2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-({[(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl}amino)valeric,
 axit 5-({[1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl]amino)-2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valeric,
 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl 5-({[1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl]amino)-2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valerat,
 axit 5-({[1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxycarbonyl]amino)-2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valeric,
 axit 5-({[1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxycarbonyl]amino)-2-{{1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valeric,
 axit 2-(2-aminoetoxi)-3-[1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic,
 axit 2-[(1R)-2-amino-1-metyletoxi]-3-[1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic, và
 axit 2-[(3S)-3-aminopyrolidin-1-yl]-3-[1-(4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic;

(48) hợp chất theo điểm (1) hoặc muối được dựng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit (2S)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)-5-([(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl)amino)valeric,

axit (2S)-5-([(1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl (2S)-5-([(1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valerat,

axit (2S)-5-([(1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

axit (2S)-5-([(1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

axit (2S)-5-([(1-axetoxyethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

axit (2S)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)-5-([(2-methylpropanoyl)oxy]methoxy]carbonyl)amino]valeric,

axit (2S)-5-([(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

axit (2S)-5-([(1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]methoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

axit (2S)-5-([(1-(axetyloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric,

và

axit (2S)-5-([(1R)-1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric;

(49) axit (2S)-5-([(1R)-1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl)amino)-2-([1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)valeric;

(50) axit 5-amino-2- $\{[1-(4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric hoặc muối được dùng của hợp chất này;

(51) axit 5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric hoặc muối được dùng của hợp chất này;

(52) axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric hoặc muối được dùng của hợp chất này;

(53) muối được dùng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (52), trong đó muối được dùng là p-toluensulfonat hoặc benzensulfonat;

(54) axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric;

(55) benzensulfonat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric;

(56) p-toluensulfonat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric;

(57) p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric;

(58) p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric theo điểm (58), hợp chất này là ở dạng tinh thể biểu thị các đỉnh chính tại các khoảng cách mặt d là 23,9, 11,9, 4,5, 4,3, và 3,6 ăngstrom trong nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ $K\alpha$ đồng;

(59) p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric;

(60) p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-}4\text{-methylcyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric theo điểm (60), hợp chất này là ở dạng tinh thể biểu thị các đỉnh chính tại các khoảng cách mặt d là 22,9, 5,0, 4,9, 4,7, và 4,0 ăngstrom trong nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ $K\alpha$ đồng;

(61) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (60) hoặc muối được dụng của hợp chất này dùng làm dược phẩm;

(62) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) đến (60) hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch hoặc di chứng của bệnh này bao gồm: hội chứng mạch vành cấp như nhồi máu cơ tim và cơn đau thắt ngực (đau thắt ngực ổn định và đau thắt ngực không ổn định); nghẽn tĩnh mạch huyết khối như huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi; chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch xuất hiện trong hệ tim mạch sau phẫu thuật ngoại khoa như tái tạo mạch, tạo hình mạch, đặt stent, và phẫu thuật bắc cầu; chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch sau phẫu thuật thay khớp giả như phẫu thuật thay khớp gối và phẫu thuật thay khớp háng; bệnh nội mạch liên quan đến viêm như nhiễm trùng huyết và hội chứng đông máu nội mạch rải rác (DIC); bệnh có nguồn gốc hoặc liên quan đến rối loạn mạch ngoại vi như tắc động mạch ngoại vi (PAO), xơ cứng động mạch, và đái tháo đường; bệnh liên quan đến khối u như ung thư rắn và ung thư máu; và rối loạn cơ quan do huyết khối hoặc nghẽn mạch như nghẽn mạch phổi, nhồi máu não, và nhồi máu thận;

(63) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) đến (60) hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch bao gồm: bệnh gây ra do tiếp xúc với chất lạ trong cơ thể, chất lạ bao gồm thiết bị y học như khớp giả được sử dụng trong thay khớp, ống thông mạch máu, thành phần giả trong máu, stent trong máu, và van giả; và bệnh do bởi sự tiếp xúc giữa máu và thiết bị y học bên ngoài cơ thể, thiết bị y học bao gồm bơm oxy nhân tạo được sử dụng trong phẫu thuật tim và thiết bị y học được sử dụng trong thẩm tách máu;

(64) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) đến (60) hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch hoặc kèm theo sự lắng đọng fibrin hoặc xơ hóa bao gồm: bệnh phổi như tăng áp phổi, hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn,

xơ hóa phổi, và tăng áp phổi do tắc mạch phổi mạn tính; bệnh thận như viêm cầu thận (bao gồm viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mãn, viêm thận thận hư, và viêm cầu thận tiến triển nhanh), nhồi máu thận, và viêm thận do đái đường; bệnh gan như xơ hóa gan, viêm gan, và xơ gan; bệnh về mắt kết hợp với sự lắng đọng fibrin ở mắt; rối loạn chức năng cơ quan sau khi cấy ghép hoặc cắt bỏ cơ quan; rối loạn vi tuần hoàn gây ra bởi vi huyết khối, bao gồm bệnh huyết khối vi mạch; và bệnh hoặc các triệu chứng kết hợp với sự di cư hoặc di căn của tế bào ung thư;

(65) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) đến (60) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi;

(66) được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (60) hoặc muối được dụng của hợp chất này và chất mang được dụng;

(67) sử dụng hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) đến (60) hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc để điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi;

(68) hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (61) đến (65), trong đó hợp chất hoặc muối được dụng của nó được bào chế để tiêm;

(69) được phẩm tiêm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (60) hoặc muối được dụng của hợp chất này và chất mang được dụng;

(70) sử dụng được phẩm dạng tiêm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (60) hoặc muối được dụng của hợp chất này làm hoạt chất để sản xuất thuốc điều trị chứng nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch

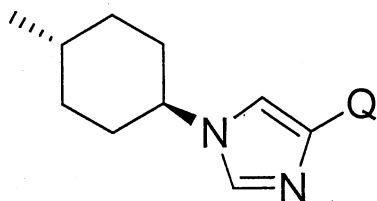
phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi;

(71) dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (60) hoặc muối dược dụng của hợp chất này và một hoặc hai hoặc nhiều thuốc được lựa chọn từ thuốc chống đông, thuốc kháng tiểu cầu, enzym liên quan đến phân hủy fibrin, thuốc chống ung thư, thuốc chống viêm, thuốc chống xơ hóa, thuốc hạ huyết áp, thuốc chống tăng huyết áp động mạch phổi, và thuốc ức chế miễn dịch làm các hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian điều chế của dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này:

(72) hợp chất có công thức chung sau đây hoặc muối của nó:

[Công thức 16]

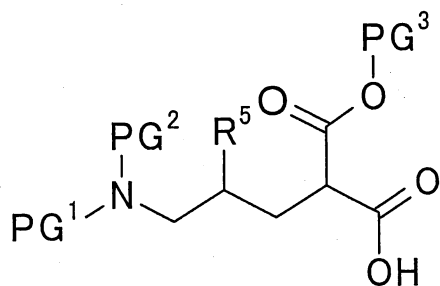


(A)

trong đó Q là nhóm COOR, nhóm hydroxymetyl, hoặc nhóm formyl, và R là nhóm C1-C6 alkyl;

(73) hợp chất có công thức chung sau đây hoặc muối của nó:

[Công thức 17]

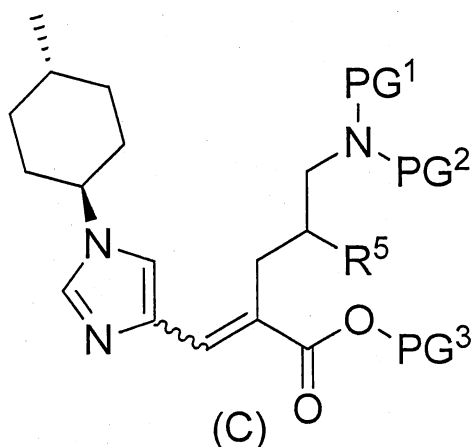


(B)

trong đó R^5 như được xác định ở trên; PG^1 là nhóm bảo vệ của nhóm amino; PG^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ của nhóm amino; và PG^3 là nhóm bảo vệ của nhóm carboxy; và

(74) hợp chất có công thức chung sau đây hoặc muối của nó:

[Công thức 18]



trong đó R^5 , PG^1 , PG^2 , và PG^3 như được xác định ở trên.

Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất imidazol được thể bằng xycloalkyl theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này có hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả và thể hiện khả năng hấp thu theo đường uống, nồng độ trong huyết tương, và khả năng duy trì trong máu tốt, và tác dụng dược lý tuyệt vời. Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của hợp chất này tuyệt vời về sự phân bố như sự phân bố sinh học và khả năng duy trì trong máu, không kéo dài thời gian chảy máu, và cũng có độ an toàn cao.

Do đó, dẫn xuất imidazol được thể bằng xycloalkyl theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này hữu dụng làm dược phẩm (cụ thể, thuốc phòng ngừa hoặc điều trị, tốt hơn là thuốc điều trị, đối với bệnh được gây ra bởi sự ức chế quá trình phân hủy fibrin) và đặc biệt hữu dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị (tốt hơn là thuốc điều trị) đối với chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch hoặc di chứng của bệnh này bao gồm: hội chứng mạch

vành cấp như nhồi máu cơ tim và cơn đau thắt ngực (đau thắt ngực ổn định và đau thắt ngực không ổn định); nghẽn tĩnh mạch huyết khối như huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi; chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch xuất hiện trong hệ tim mạch sau phẫu thuật ngoại khoa như tái tạo mạch, tạo hình mạch, đặt stent, và phẫu thuật bắc cầu; chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch sau phẫu thuật thay khớp giả như phẫu thuật thay khớp gối và phẫu thuật thay khớp háng; bệnh nội mạch liên quan đến viêm như nhiễm trùng huyết và hội chứng đông máu nội mạch rải rác (DIC); bệnh có nguồn gốc hoặc liên quan đến rối loạn mạch ngoại vi như tắc động mạch ngoại vi (PAO), xơ cứng động mạch, và đái tháo đường; bệnh liên quan đến khối u như ung thư rắn và ung thư máu; và rối loạn cơ quan do huyết khối hoặc nghẽn mạch như nghẽn mạch phổi, nhồi máu não, và nhồi máu thận. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị (tốt hơn là thuốc điều trị) đối với chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch bao gồm: bệnh gây ra do tiếp xúc với chất lạ trong cơ thể, ví dụ, thiết bị y học như khớp giả được sử dụng trong thay khớp, ống thông mạch máu, thành phần giả trong máu, stent trong máu, và van giả; và bệnh do bởi sự tiếp xúc giữa máu và thiết bị y học bên ngoài cơ thể, ví dụ, bơm oxy nhân tạo được sử dụng trong phẫu thuật tim và thiết bị y học được sử dụng trong thẩm tách máu. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị (tốt hơn là thuốc điều trị) đối với bệnh liên quan đến chứng huyết khối hoặc nghẽn mạch hoặc kèm theo sự lắng đọng fibrin hoặc xơ hóa, ví dụ, thuốc phòng ngừa hoặc điều trị (tốt hơn là thuốc điều trị) đối với bệnh phổi như tăng áp phổi, hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn, xơ hóa phổi, và tăng áp phổi do tắc mạch phổi mạn tính; bệnh thận như viêm cầu thận (viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mãn, viêm thận thận hư, viêm cầu thận tiến triển nhanh, v.v.), nhồi máu thận, và viêm thận do đái đường; bệnh gan như xơ hóa gan, viêm gan, và xơ gan; bệnh về mắt kết hợp với sự lắng đọng fibrin ở mắt; rối loạn chức năng cơ quan sau khi cấy ghép hoặc cắt bỏ cơ quan; rối loạn vi tuần hoàn gây ra bởi vi huyết khối, bao gồm bệnh huyết khối vi mạch; và bệnh hoặc các triệu chứng kết hợp với sự di cư hoặc di căn của tế bào ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[Fig. 1] Fig. 1 thể hiện các kết quả chiếu xạ các tinh thể typ I của p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric bằng các tia X K α đồng là 1,54 ăngstrom trong thiết bị nhiễu xạ bột tia X tương thích HT kiểu phát Bruker có trang bị bộ phát hiện hai chiều, D8 DISCOVER với GADDS CST, và xác định dữ liệu nhiễu xạ bột tia X sử dụng màng Mylar. Trong mô hình nhiễu xạ bột tia X này, tung độ biểu thị cường độ nhiễu xạ được xác định bằng các đơn vị số lượng/giây (cps), và hoành độ biểu thị các góc nhiễu xạ được xác định bằng các giá trị 2θ . Vị trí đỉnh điểm nằm trong khoảng $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[Fig. 2] Fig. 2 thể hiện các kết quả phân tích về nhiệt của các tinh thể typ I của p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric. Trong phân tích nhiệt này (TG/DTA), việc xác định được tiến hành với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút dưới điều kiện dòng nitơ khô là 200mL/phút.

[Fig. 3] Fig. 3 thể hiện các kết quả chiếu xạ các tinh thể typ II của p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric bằng các tia X K α đồng là 1,54 ăngstrom trong thiết bị nhiễu xạ bột tia X tương thích HT kiểu phát Bruker có trang bị bộ phát hiện hai chiều, D8 DISCOVER với GADDS CST, và xác định dữ liệu nhiễu xạ bột tia X sử dụng màng Mylar. Trong mô hình nhiễu xạ bột tia X này, tung độ biểu thị cường độ nhiễu xạ được xác định bằng các đơn vị số lượng/giây (cps), và hoành độ biểu thị các góc nhiễu xạ được xác định bằng các giá trị 2θ . Vị trí đỉnh điểm nằm trong khoảng $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[Fig. 4] Fig. 4 thể hiện các kết quả phân tích về nhiệt các tinh thể typ II của p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric. Trong phân tích nhiệt này (TG/DTA), việc xác định được tiến hành với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút dưới điều kiện dòng nitơ khô là 200mL/phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phần tử thể trong bản mô tả này sẽ được trình bày.

“Nhóm halogeno” có nghĩa là nhóm flo, cloro, bromo, hoặc iodo, tức là, nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iôt.

“Nhóm C1-C6 alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-ethylpropyl, và 2,2-dimethylpropyl.

“Nhóm C1-C6 alkoxy” có nghĩa là nhóm alkyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, và tert-butoxy.

“Nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkoxy và nhóm carbonyl. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, và isopropoxycarbonyl.

“Nhóm C1-C6 alkanoyl” có nghĩa là nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, và hexanoyl.

“Nhóm C2-C6 alkanoyloxy” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và nhóm oxy. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm axetyloxy, propionyloxy, và hexanoyloxy.

“Nhóm C3-C12 xycloalkyl” có nghĩa là vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon và bao gồm: các nhóm monoxycloalkyl được minh họa bằng các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl cũng như các nhóm polyxycloalkyl, ví dụ, các nhóm bixycloalkyl và trixycloalkyl. Ví dụ về nhóm bixycloalkyl bao gồm các nhóm norbornyl, ví dụ, các nhóm exo-2-norbornyl, endo-2-norbornyl, 3-pinanyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, và bixyclo[2.2.2]oct-2-yl. Ví dụ về

nhóm trixycloalkyl bao gồm các nhóm adamantyl, ví dụ, các nhóm 1-adamantyl và 2-adamantyl.

“Nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy” có nghĩa là nhóm bao gồm vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và nhóm carbonyloxy. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm xyclopropylcarbonyloxy và xyclohexylcarbonyloxy.

“Nhóm aryl” có nghĩa là nhóm aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm phenyl, naphthyl, antryl, và phenantryl.

“Nhóm heteroxyclyl” có nghĩa là nhóm dị vòng no hoặc không no một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử được lựa chọn từ nhóm gồm các nguyên tử nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, morpholinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, pyrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, dihydropyridyl, và tetrahydropyridyl.

“Nhóm aryloxy” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm aryl và nhóm oxy. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm phenoxy và naphtoxy.

“Nhóm heteroxyclyloxy” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm heteroxyclyl và nhóm oxy. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm pyrrolidin-3-yloxy và pyridin-4-yloxy.

“Nhóm heteroxyclylalkyl” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm heteroxyclyl và nhóm C1-C6 alkyl. Ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm 1,3-dioxol-4-ylmetyl.

“Nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm heteroxyclyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm carbonyl. Ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm 1,3-dioxol-4-ylmetoxycarbonyl.

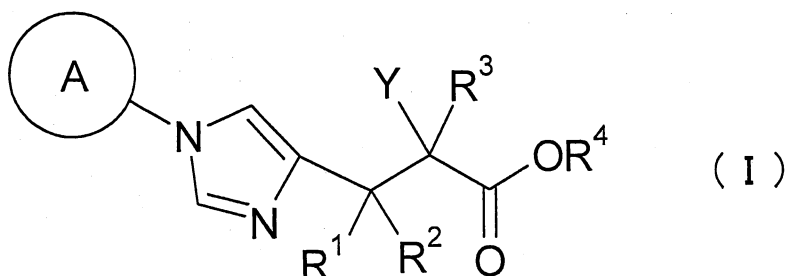
“Nhóm tiền dược chất” có nghĩa là nhóm mà được chuyển đổi thông qua phản ứng với enzym, axit dạ dày, hoặc tương tự trong những điều kiện sinh lý *in vivo* để tạo ra hợp chất (I) dùng làm hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế, tức

là, nhóm mà được chuyển đổi để tạo ra hợp chất (I) thông qua phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng thủy phân có enzym, hoặc tương tự, hoặc nhóm mà được chuyển đổi để tạo ra hợp chất (I) thông qua phản ứng thủy phân hoặc tương tự được gây ra bởi axit dạ dày hoặc tương tự. Ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm phenylalanyl, L-norleuxyl, [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, [1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl, [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl, {1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl, (1-axetoxyetoxy)carbonyl, benzyl, và nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl. Nhóm tiền được chất được biểu thị bởi R^4 là nhóm tiền được chất của nhóm carboxy và là nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl, nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm benzyl hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl. Nhóm tiền được chất được biểu thị bởi R^6 , R^8 , hoặc R^9 là nhóm tiền được chất của nhóm amino và là nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl, nhóm ({1-

[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl), hoặc nhóm (1-axetoxyetoxy)carbonyl.

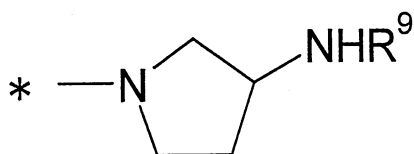
Sau đây, hợp chất có công thức chung (I) sẽ được mô tả một cách chi tiết.

[Công thức 19]



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy; mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này; và Y là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này), $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này), hoặc

[Công thức 20]



(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này, và * là vị trí thế).

A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy,

nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy. A tốt hơn là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy; tốt hơn nữa là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một trong số các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl.

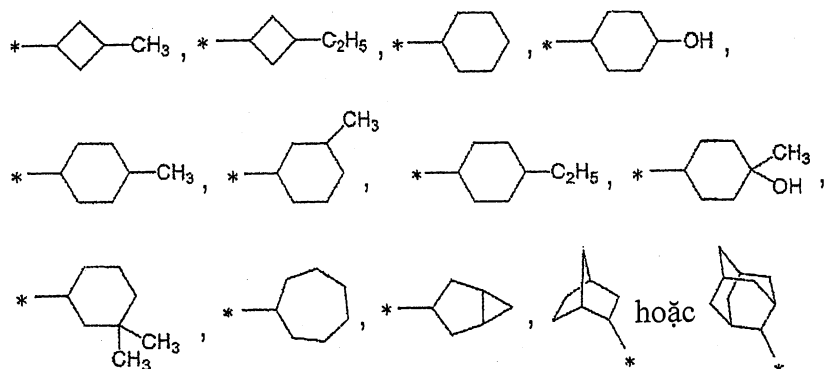
Ngoài ra, A tốt hơn là nhóm xyclohexyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy.

Ngoài ra, A tốt hơn là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn nữa là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thế bằng 1 nhóm C1-C6 alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

Ngoài ra, A tốt hơn là nhóm xyclohexyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn nữa là nhóm xyclohexyl được thế bằng 1 nhóm C1-C6 alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

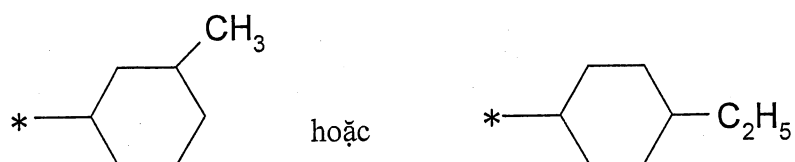
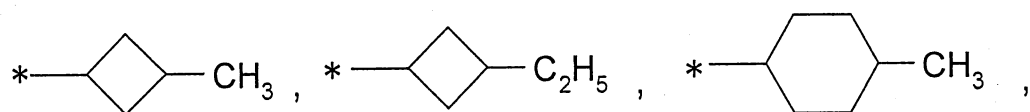
Cụ thể, A tốt hơn là nhóm:

[Công thức 21]



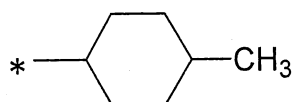
tốt hơn nữa là nhóm:

[Công thức 22]



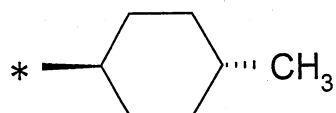
thậm chí tốt hơn nữa là nhóm:

[Công thức 23]



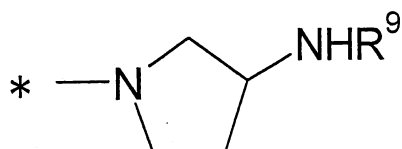
tốt nhất là nhóm:

[Công thức 24]



Y là nhóm: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (trong đó R⁵ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này), -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (trong đó R⁷ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R⁸ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này), hoặc

[Công thức 25]



(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định trong bản mô tả này, và * là vị trí thế).

Sau đây, trường hợp trong đó Y là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định trong bản mô tả này) sẽ được mô tả một cách chi tiết.

R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy và tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định trong bản mô tả này. Trong trường hợp này, nhóm tiền được chất là nhóm tiền được chất của nhóm amino và là nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxycyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl], nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxycarbonyl], nhóm {1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxycarbonyl}, hoặc nhóm (1-axetoxyetoxycarbonyl).

Y tốt hơn là nhóm:

[Công thức 26]



(trong đó * là vị trí thế).

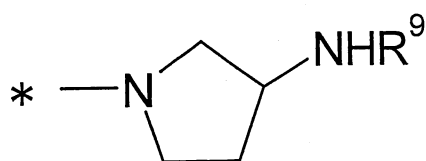
Sau đây, trường hợp trong đó Y là nhóm: $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định trong bản mô tả này) sẽ được mô tả một cách chi tiết.

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy và tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định trong bản mô tả này. Trong trường hợp này, nhóm tiền được chất là nhóm tiền được chất của nhóm amino và là nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heterocyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 cycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heterocyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl], nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxycarbonyl], nhóm {1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]etoxycarbonyl}, hoặc nhóm (1-axetoxyetoxycarbonyl). R^8 tốt hơn là nguyên tử hydro.

Sau đây, trường hợp này sẽ được mô tả một cách chi tiết, trong đó Y là nhóm:

[Công thức 27]

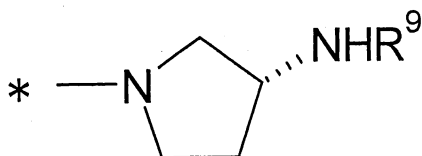


(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này, và * là vị trí thế).

R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này. Trong trường hợp này, nhóm tiền dược chất là nhóm tiền dược chất của nhóm amino và là nhóm C1-C6 alkanoyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl, nhóm {1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl, hoặc nhóm (1-axetoxyetoxy)carbonyl. R^9 tốt hơn là nguyên tử hydro.

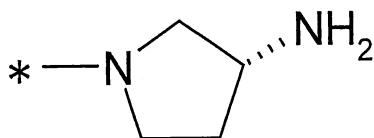
Y tốt hơn là nhóm

[Công thức 28]



(trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này, và * là vị trí thế), tốt hơn nữa là nhóm:

[Công thức 29]



(trong đó * là vị trí thế).

Y tốt hơn là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này).

mỗi một R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl. Tất cả trong số R^1 , R^2 , và R^3 tốt hơn đều là nguyên tử hydro. Trong trường hợp này, nhóm C1-C6 alkyl tốt hơn là nhóm metyl.

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền dược chất như được xác định trong bản mô tả này. Trong trường hợp này, nhóm tiền dược chất là nhóm tiền dược chất của nhóm carboxy và là nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl, nhóm C1-C6 alkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; tốt hơn là nhóm benzyl hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl. R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro.

Các ví dụ ưu tiên đặc biệt về hợp chất có công thức chung (I) bao gồm các hợp chất sau đây:

axit 5-amino-2-[(1-xyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric,

axit 5-amino-2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

axit 5-amino-2-{[1-(4-etylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

axit 5-amino-2-{[1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

axit 5-amino-2-{[1-(3-metylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

axit 5-amino-2-({1-[(1R,3s,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric,

axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxyxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric,

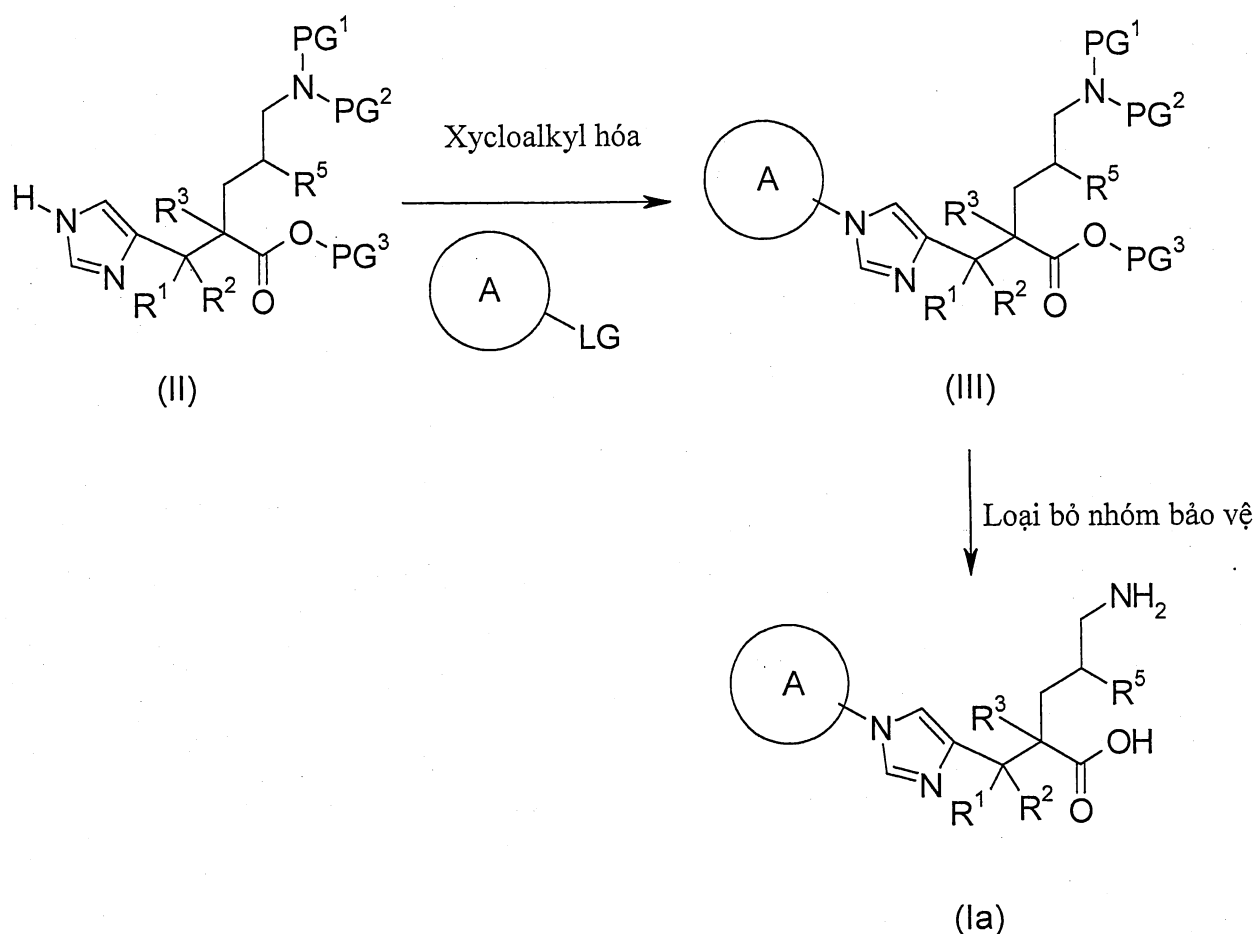
axit 5-amino-2-([1-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-amino-2-([1-(3-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-amino-2-([1-(cycloheptyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-amino-2-([1-[exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-amino-2-([1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 2-([1-(adamantan-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]methyl)-5-aminovaleric,
 axit 5-amino-2-([1-(4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 benzyl 5-amino-2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat,
 axit 2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-(L-phenylalanyl-amino)valeric,
 axit 2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-(L-norleuxyl-amino)valeric,
 axit 2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-([(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl}amino)valeric,
 axit 5-([(1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 5-([(1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat ,
 axit 5-([(1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-([(1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl}amino)-2-([1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 2-(2-aminoethoxy)-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic,
 axit 2-[(1R)-2-amino-1-methylethoxy]-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic, và
 axit 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic.

Sau đây, các quy trình sản xuất tiêu biểu của hợp chất theo sáng chế sẽ được mô tả. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các quy trình này theo bất kỳ cách thức nào.

Quy trình sản xuất 1

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối hoặc solvat của hợp chất này có thể được tạo ra, ví dụ, bằng quy trình sau đây:

[Công thức 30]



trong đó A, R¹, R², R³, và R⁵ như được xác định ở trên; PG¹ là nhóm bảo vệ của nhóm amino; PG² là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ của nhóm amino; PG³ là nhóm bảo vệ của nhóm carboxy; và A-LG là tác nhân alkyl hóa hoặc rượu được mô tả sau.

Theo quy trình sản xuất này, nguyên tử nitơ ở gốc imidazol của hợp chất (II) được xycloalkyl hóa để tạo ra hợp chất (III), và các nhóm bảo vệ trong hợp chất (III) có thể được loại bỏ thêm để tạo ra hợp chất (Ia).

Phản ứng xycloalkyl hóa là, ví dụ, phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (III) được tạo ra từ hợp chất (II) và tác nhân alkyl hóa A-LG (LG là nhóm rời chuyển) với sự có mặt của kiềm. Các hydrocacbon không vòng, vòng, hoặc thơm hoặc dung môi không proton phân cực, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hoặc dietoxyetan, hoặc dung môi kết hợp của các dung môi này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Ví dụ, xesi cacbonat hoặc natri hydrua có thể được sử dụng làm kiềm. Alkyl halogenua (ví dụ, A-I hoặc A-Br) hoặc este của axit sulfonic của rượu (ví dụ, A-OSO₂CH₃ hoặc A-OSO₂CF₃) có thể được sử dụng làm tác nhân alkyl hóa.

Phương pháp khác của phản ứng xycloalkyl hóa là phương pháp mà nhờ phương pháp này, hợp chất (II) và rượu A-LG (LG là nhóm hydroxy) được ngưng tụ bằng phản ứng Mitsunobu để tạo ra hợp chất (III). Phương pháp sử dụng diethyl azodicarboxylat (DEAD) và triphenylphosphin (Synthesis, 1981, p. 1) thông thường được biết là phản ứng Mitsunobu. Trong trường hợp này, phương pháp sử dụng (xyanometylen)tributylphosphoran (CMBP) hoặc (xyanometylen)trimetylphosphoran (CMMP) là được ưu tiên. Quá trình sản xuất có thể đạt được bằng việc tham khảo các tài liệu sau: 1) Tetrahedron Lett., 1995, Vol. 36, p. 2529; và 2) Tetrahedron Lett., 1996, Vol. 37, p. 2463.

Nhóm bảo vệ bất kỳ thông thường được sử dụng làm nhóm bảo vệ của các nhóm amino trong tổng hợp hợp chất hữu cơ, cụ thể là tổng hợp peptit, có thể được sử dụng làm nhóm bảo vệ của nhóm amino. Ví dụ cụ thể về các nhóm bảo vệ có thể bao gồm: các nhóm alkoxycarbonyl như các nhóm tert-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl, và etoxycarbonyl; các nhóm arylmetoxycarbonyl như các nhóm benzyloxycarbonyl, para-metoxybenzyloxycarbonyl và para (hoặc ortho)-nitrobenzyloxycarbonyl; các nhóm arylmetyl như các nhóm benzyl, 4-metoxybenzyl, và triphenylmetyl; các nhóm alkanoyl như các nhóm formyl và axetyl; các nhóm aroyl như nhóm benzoyl; và các nhóm arylsulfonyl như các nhóm 2,4-dinitrobenzensulfonyl và ortho-nitrobenzensulfonyl. Các nhóm bảo vệ của nhóm amino này có thể được lựa chọn theo, ví dụ, các đặc tính của hợp chất

mà nhóm amino của nó cần được bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, các chất phản ứng hoặc các điều kiện có thể được lựa chọn theo mỗi một nhóm bảo vệ.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm carboxy bao gồm các nhóm alkyl, aryl, và arylalkyl este. Các nhóm bảo vệ của nhóm carboxy này có thể được lựa chọn theo, ví dụ, các đặc tính của hợp chất mà nhóm carboxy của nó cần được bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, các chất phản ứng hoặc các điều kiện có thể được lựa chọn theo mỗi một nhóm bảo vệ.

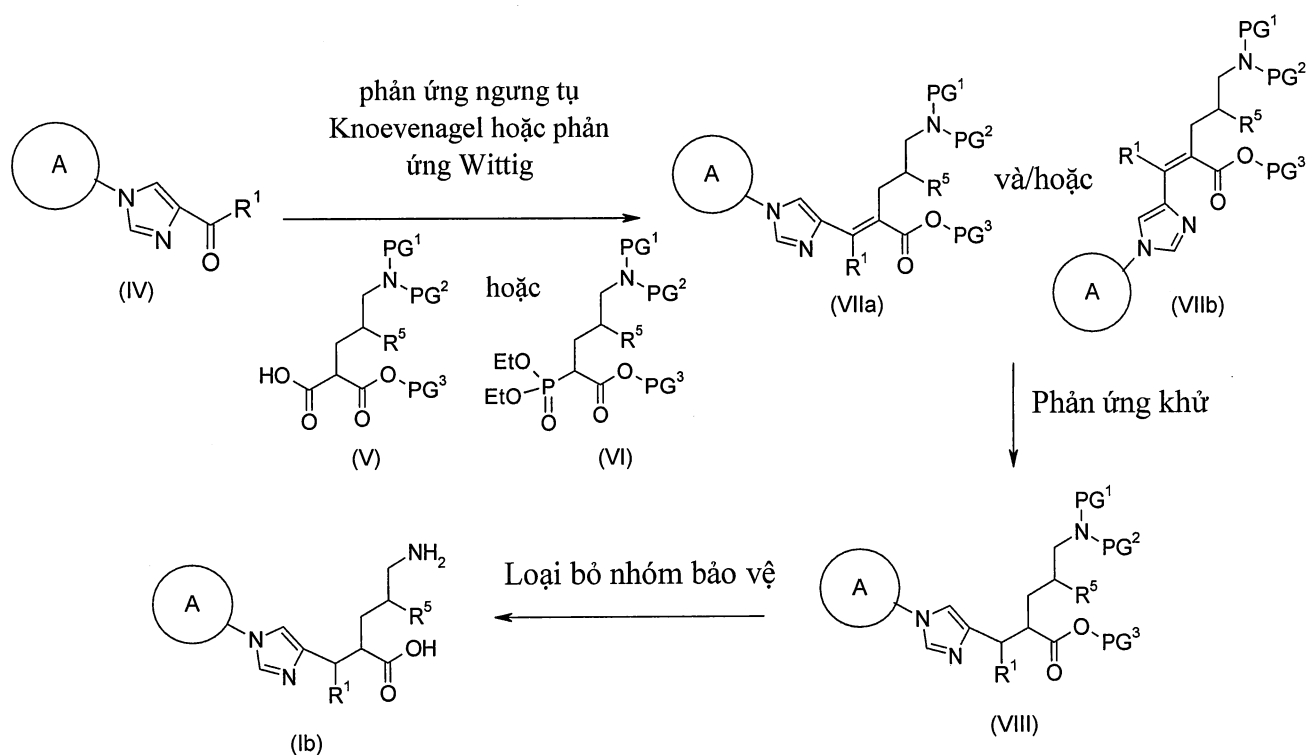
Các ví dụ về tài liệu tham khảo về bảo vệ/loại bỏ bảo vệ của các nhóm amino và carboxy có thể bao gồm Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience.

Hợp chất (II) có thể được tạo ra bằng các phản ứng đã biết sử dụng chất có sẵn trên thị trường hoặc đã biết. Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo, ví dụ, tài liệu J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, p. 6095.

Quy trình sản xuất 2

Hợp chất (I) theo sáng chế cũng có thể được tạo ra bằng quy trình sau đây:

[Công thức 31]



trong đó A, R¹, R⁵, PG¹, PG² và PG³ như được xác định ở trên.

Các hợp chất (VIIa) và/hoặc (VIIb) có thể được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel hoặc phản ứng Wittig với hợp chất (IV) làm nguyên liệu khởi đầu. Olefin của các hợp chất thu được (VIIa) và/hoặc (VIIb) được khử để tổng hợp hợp chất (VIII), và các nhóm bảo vệ trong hợp chất (VIII) có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (Ib).

Trong trường hợp này, phản ứng ngưng tụ Knoevenagel là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (V) có metylen hoạt động và hợp chất (IV) có nhóm carbonyl được ngưng tụ với sự có mặt của chất xúc tác amin để tạo ra các hợp chất (VIIa) và/hoặc (VIIb), là các este α,β -không no. Phản ứng tách nhóm carboxyl xảy ra bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng hoặc 100°C để tạo ra axit carboxylic không no. Piperidin thông thường được sử dụng làm chất xúc tác. Quá trình sản xuất có thể đạt được bằng việc tham khảo các tài liệu sau: 1) Org. React. 1967, Vol. 15, p. 204; 2) Comprehensive Organic Synthesis, 1991, Vol. 2, p. 341; và 3) WO200878330.

Trong trường hợp này, phản ứng Wittig là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (VI) có nhóm phosphoryl và hợp chất (IV) có nhóm carbonyl được phản ứng với sự có mặt của kiềm để tạo ra các hợp chất (VIIa) và/hoặc (VIIb), các hợp chất này là các este α,β không no. Natri hydrua, natri metoxit, kali cacbonat, hoặc tương tự có thể được sử dụng làm kiềm. Theo cách lựa chọn, kiềm như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc triethylamin có thể được sử dụng kết hợp với lithi clorua. Các rượu, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan, dimetyl sulfoxit, axetonitril, hoặc rượu tương tự có thể được sử dụng làm dung môi. Nhiệt độ phản ứng có thể được lựa chọn làm nhiệt độ thích hợp cho các chất nền, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -78°C đến nhiệt độ trong điều kiện hồi lưu.

Trong trường hợp này, phản ứng khử là phản ứng mà thông qua phản ứng này, các hợp chất (VIIa) và/hoặc (VIIb) được hydro hóa thành hợp chất (VIII) sử dụng chất xúc tác dị thể. Ví dụ, nước, metanol, etanol, etyl axetat, hoặc axit

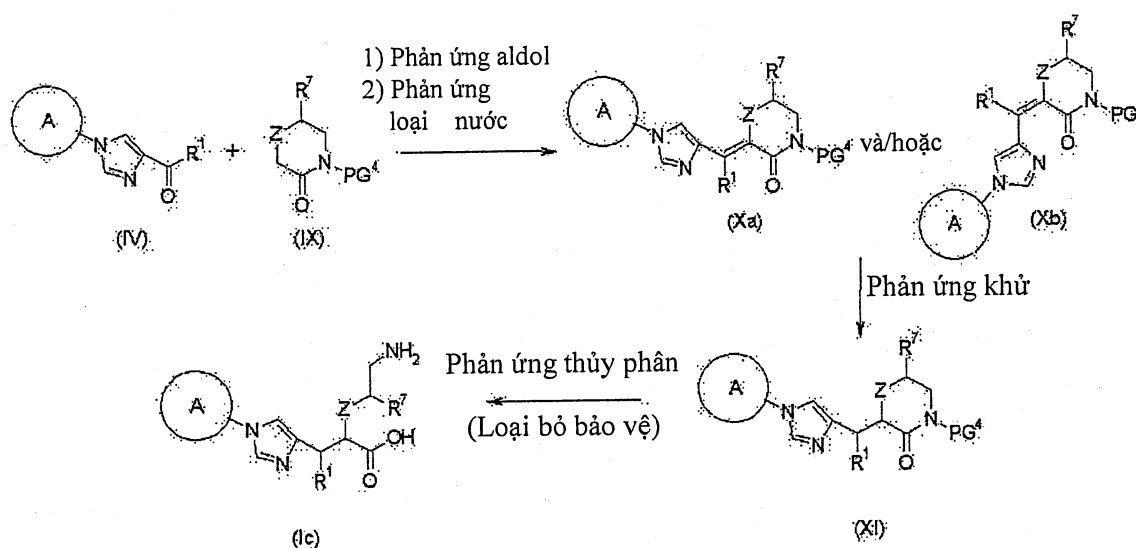
axetic có thể được sử dụng làm dung môi. Paladi-cacbon (Pd/C), chất xúc tác Pearlman (Pd(OH)₂), Raney niken, chất xúc tác Adams (PtO₂), hoặc tương tự có thể được sử dụng làm chất xúc tác.

Các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ này như được mô tả trong Quy trình sản xuất 1.

Quy trình sản xuất 3

Hợp chất (I) theo sáng chế cũng có thể được tạo ra bằng quy trình sau đây:

[Công thức 32]



trong đó A, R¹, và R⁷ như được xác định ở trên; PG⁴ là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ của nhóm amit; và Z là nguyên tử oxy hoặc nhóm metylen.

Hợp chất (IV) và hợp chất (IX) có thể được cho tiến hành phản ứng aldol và phản ứng loại nước để tạo ra các hợp chất (Xa) và/hoặc (Xb). Olefin của các hợp chất (Xa) và/hoặc (Xb) thu được được khử để tổng hợp hợp chất (XI), hợp chất này sau đó có thể được thủy phân để tạo ra hợp chất (Ic).

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm amit trong hợp chất (IX) bao gồm các nhóm alyl, tert-butyl, para-metoxymethyl, benzyloxymethyl, metoxymethyl, và tert-butoxycarbonyl. Ví dụ về các tài liệu tham khảo liên quan đến bảo vệ/loại bỏ bảo vệ của các nhóm bảo vệ này có thể bao gồm tài liệu Greene, T.W., Wuts,

P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience.

Trong trường hợp này, phản ứng aldol là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (IX) ở dạng hợp chất hoạt tính-CH và hợp chất (IV) có nhóm carbonyl được liên kết với nhau với sự có mặt của kiềm mạnh để thu được hợp chất β -hydroxycarbonyl. Ví dụ, cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ, natri cacbonat hoặc kali cacbonat), kim loại kiềm alkoxit (ví dụ, natri etoxit hoặc kali butoxit), kim loại kiềm hydroxit (ví dụ, natri hydroxit hoặc kali hydroxit), kim loại kiềm hydrua (ví dụ, natri hydrua hoặc kali hydrua), hoặc kiềm kim loại hữu cơ như alkylolithi (ví dụ, n-butyllithi), dialkylaminolithi (ví dụ, lithi diisopropylamit), hoặc bissilylamin (ví dụ, lithi hexametyldisilazit) có thể được sử dụng làm kiềm mạnh. Các hydrocacbon không vòng, vòng, hoặc thơm, các rượu, hoặc dung môi không proton phân cực, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hoặc dietoxyetan, hoặc dung môi kết hợp của các dung môi này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ xấp xỉ -78°C đến nhiệt độ trong phòng.

Phản ứng loại nước là phản ứng mà thông qua phản ứng này, nhóm hydroxy trong hợp chất β -hydroxycarbonyl thu được bằng phản ứng aldol được xử lý bằng metansulfonyl clorua hoặc benzensulfonyl clorua hoặc tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C với sự có mặt của trietylamin trong dung môi trơ và sau đó được xử lý thêm bằng kiềm để tạo ra hợp chất (X). Ví dụ về dung môi trơ bao gồm: các dung môi alkyl halogenua như diclometan, cloroform, và cacbon tetraclorea; các dung môi ete như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, và dioxan; các dung môi thơm như benzen và toluen; và các dung môi amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Ngoài các dung môi này, các dung môi sulfoxit như dimetyl sulfoxit và sulfolan, các dung môi keton như axeton và metyl etyl keton, hoặc axetonitril, hoặc tương tự có thể được sử dụng trong một số trường hợp. Kiềm tốt hơn là kiềm hữu cơ như pyridin, 2,6-lutidin, colidin, 4-

dimethylaminopyridin, triethylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Phản ứng loại nước có thể được tiến hành dưới các điều kiện phản ứng aldol trong một số trường hợp.

Phản ứng khử có thể được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Quy trình sản xuất 2.

Phản ứng thủy phân là phản ứng mà thông qua phản ứng này, vòng lactam của hợp chất (XI) được thủy phân bằng axit để thu được hợp chất (Ic). Ví dụ về các điều kiện phản ứng cụ thể bao gồm gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu sử dụng axit clohydric đặc. Xem trong tài liệu tham khảo sau: J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 4990.

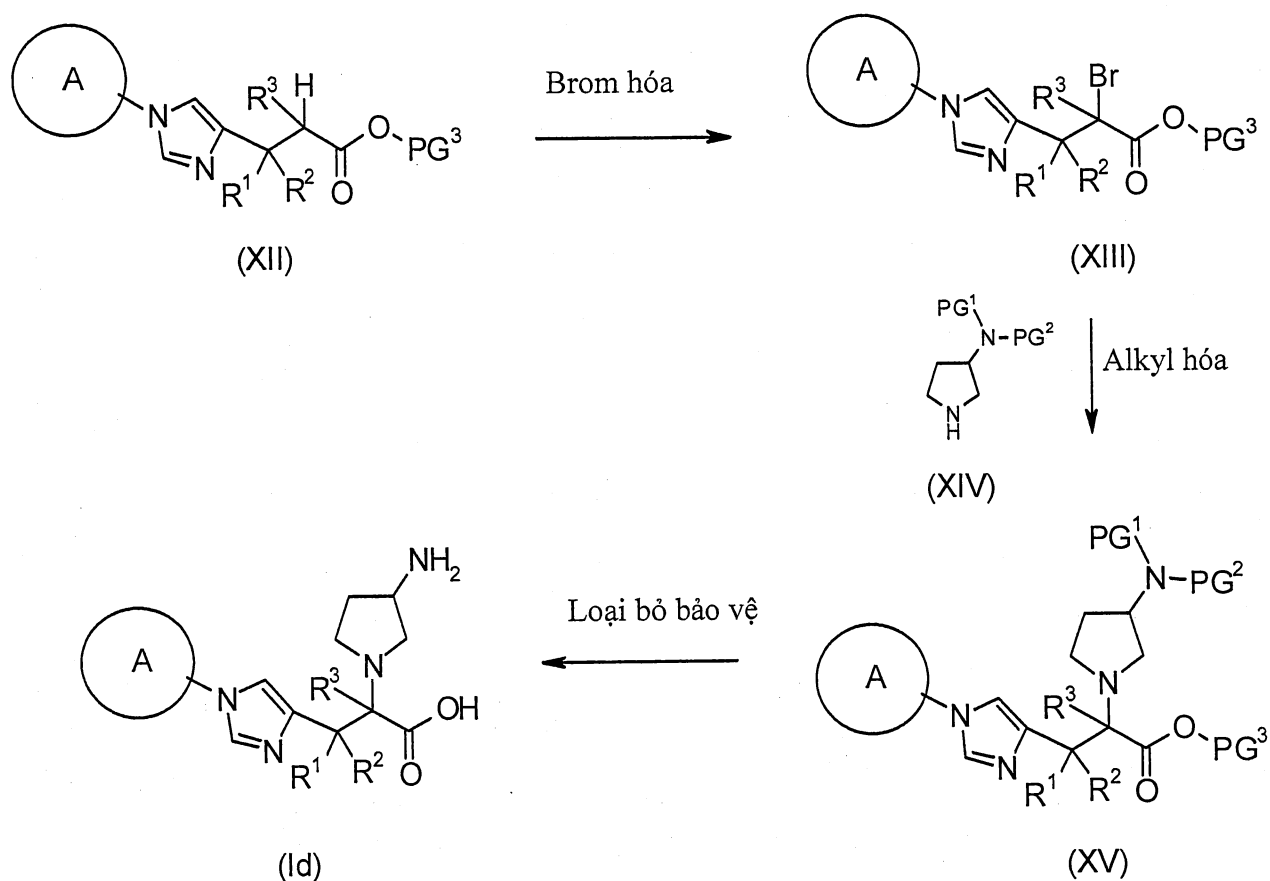
Khi PG⁴ là nhóm bảo vệ của nhóm amit mà nhóm này có thể được loại bỏ bảo vệ trong các điều kiện axit, phản ứng loại bỏ bảo vệ cũng có thể đạt được trong các điều kiện được thể hiện ở trên. Khi nhóm này là nhóm bảo vệ mà không thể loại bỏ bảo vệ được trong các điều kiện axit, các chất phản ứng hoặc các điều kiện có thể được lựa chọn theo nhóm bảo vệ. Ví dụ về các tài liệu tham khảo có thể bao gồm Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience.

Hợp chất (IX) có thể được tạo ra bằng các phản ứng đã biết sử dụng chất có sẵn trên thị trường hoặc đã biết. Quá trình sản xuất có thể đạt được bằng việc tham khảo tài liệu, ví dụ, Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410.

Quy trình sản xuất 4

Hợp chất (I) theo sáng chế cũng có thể được tạo ra bằng quy trình sau đây:

[Công thức 33]



trong đó A , R^1 , R^2 , R^3 , PG^1 , PG^2 và PG^3 như được xác định ở trên.

Hợp chất (XII) được brom hóa để tổng hợp hợp chất (XIII), và hợp chất (XIV) có thể được alkyl hóa bằng hợp chất (XIII) làm tác nhân alkyl hóa để tổng hợp hợp chất (XV). Các nhóm bảo vệ trong hợp chất (XV) thu được có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (Id).

Phản ứng brom hóa là phản ứng mà thông qua phản ứng này, vị trí α -của nhóm carbonyl trong hợp chất (XII) được brom hóa một cách chọn lọc để thu được hợp chất (XIII). Đối với mục đích này, hợp chất (XII) có thể được chuyển đổi tạm thời thành silyl enol ether và sau đó được xử lý bằng brom hoặc N-bromosuccinimide (NBS) để thu được hợp chất mong muốn. Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo tài liệu sau: Tetrahedron Asymmetry, 1995, Vol. 6, p. 2291.

Phản ứng alkyl hóa là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (XV) được tạo ra từ hợp chất (XIV) và hợp chất (XIII) làm tác nhân alkyl hóa,

ví dụ, với sự có mặt của kiềm. Các hydrocacbon không vòng, vòng, hoặc thơm hoặc dung môi không proton phân cực, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hoặc dietoxyetan, hoặc dung môi kết hợp của các dung môi này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Ví dụ, kiềm hữu cơ như pyridin, 2,6-lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) có thể được sử dụng làm kiềm.

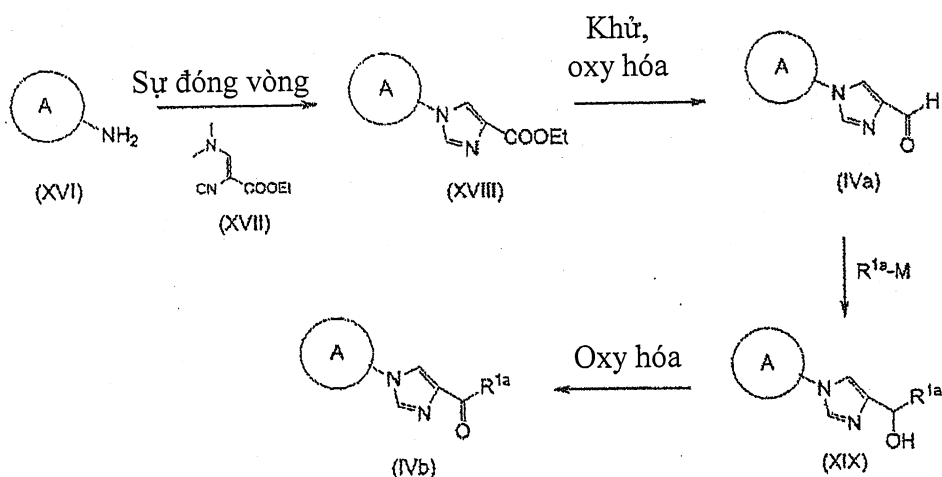
Các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ này như được mô tả trong Quy trình sản xuất 1.

Hợp chất (XIV) có thể được tạo ra bằng các phản ứng đã biết sử dụng chất có sẵn trên thị trường hoặc đã biết.

Quy trình sản xuất 5

Hợp chất (IV), hợp chất trung gian của hợp chất theo sáng chế, có thể được tạo ra, ví dụ, bằng quy trình sau đây:

[Công thức 34]



trong đó A như được xác định ở trên; R^{1a} là nhóm C1-C6 alkyl; và M biểu thị Li hoặc MgBr hoặc tương tự.

Hợp chất (XVI) mà có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp sử dụng phương pháp đã biết có thể được phản ứng với hợp chất (XVII) (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, p. 1444) để cấu trúc vòng imidazol để tổng hợp hợp

chất (XVIII). Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo tài liệu sau: Org. Lett. 2002, Vol. 4, p. 4133.

Hợp chất (XVIII) thu được được khử thành rượu bậc nhất bằng phản ứng khử sử dụng kim loại hydrua trong dung môi trơ, và rượu bậc nhất sau đó có thể được oxy hóa thành aldehyt để tạo ra hợp chất (IVa). Ví dụ về kim loại hydrua bao gồm lithi nhôm hydrua, lithi bohhydrua, natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua, và natri bohhydrua. Phương pháp oxy hóa đã biết trong lĩnh vực, tức là, phương pháp oxy hóa PCC, phương pháp oxy hóa PDC, phương pháp oxy hóa Swern, phương pháp oxy hóa TPAP, phương pháp oxy hóa Dess-Martin, phương pháp oxy hóa TEMPO, phương pháp oxy hóa Mukaiyama, hoặc phương pháp tương tự có thể được sử dụng làm phương pháp oxy hóa. Trong số này, phương pháp oxy hóa TEMPO là được ưu tiên. Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo tài liệu sau: Org. Lett. 2003, Vol. 5, p. 285.

Theo cách lựa chọn, hợp chất (XVIII) cũng có thể được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất (IVa) nhờ thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp sử dụng kim loại hydrua thích hợp. Trong trường hợp này, các ví dụ về kim loại hydrua bao gồm diisobutyl-nhôm hydrua.

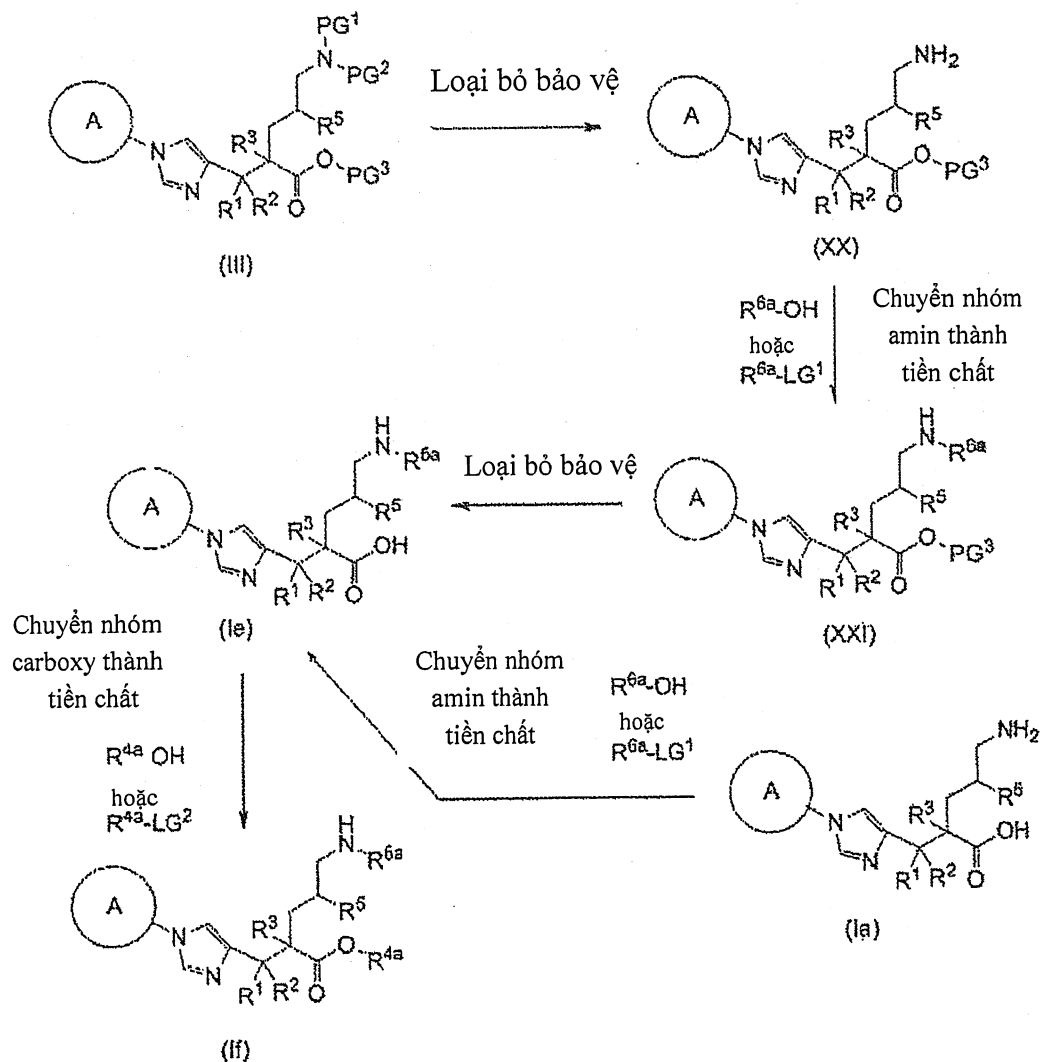
Hợp chất (IVa) thu được có thể được xử lý bằng lithi hữu cơ hoặc hợp chất magie hữu cơ R^{1a} -M để thu được hợp chất (XIX). Ví dụ về hợp chất lithi hữu cơ hoặc hợp chất magie hữu cơ có thể bao gồm: alkylolithi như metyllithi, etyllithi, propyllithi thường, butyllithi thường, isobutyllithi, sec-butyllithi, tert-butyllithi, pentyllithi thường, isopentyllithi, và neopentyllithi; và alkyl magie như metyl magie bromua, etyl magie bromua, propyl magie bromua, isopropyl magie bromua, butyl magie bromua thường, isobutyl magie bromua, sec-butyl magie bromua, tert-butyl magie bromua, và metyl magie iodua. Các hydrocacbon thơm (ví dụ, toluen hoặc benzen), các hydrocacbon vòng béo hoặc phân nhánh (ví dụ, propan, butan, pentan, hexan, heptan, hoặc xyclohexan), hoặc dung môi ete (ví dụ, dietyl ete hoặc tetrahydrofuran), hoặc tương tự có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C

đến nhiệt độ trong phòng. Từ hợp chất (XIX) thu được, hợp chất (IVb) có thể được tạo ra bằng phương pháp oxy hóa đã biết trong lĩnh vực. Phương pháp oxy hóa PCC, phương pháp oxy hóa PDC, phương pháp oxy hóa Swern, phương pháp oxy hóa TPAP, hoặc tương tự có thể được sử dụng làm phương pháp oxy hóa. Ví dụ, carbonyl có thể được tổng hợp từ rượu thông qua phản ứng oxy hóa dựa trên phương pháp oxy hóa TPAP nhờ tham khảo tài liệu Synthesis, 1994, p. 639.

Quy trình sản xuất 6

Trong số các hợp chất (I) theo sáng chế, hợp chất chứa nhóm tiền được chất được đưa vào trong đó có thể được tạo ra bằng quy trình sau đây:

[Công thức 35]



trong đó A, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , PG^1 , PG^2 , và PG^3 như được xác định ở trên; R^{4a} và R^{6a} là các nhóm tiền dược chất; và LG^1 và LG^2 là các nhóm rời chuyển.

Nhóm bảo vệ của nhóm amino trong hợp chất (III) thu được bằng Quy trình sản xuất 1 có thể được loại bỏ để thu được hợp chất (XX). Nhóm amino của hợp chất (XX) được chuyển đổi thành tiền dược chất để tổng hợp hợp chất (XXI), và nhóm bảo vệ của nhóm carboxy trong hợp chất (XXI) có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (Ie) ở dạng tiền dược chất.

Ngoài ra, hợp chất (Ie) có thể được tạo ra trực tiếp bằng cách chuyển hóa hợp chất (Ia) thành tiền dược chất.

Nhóm carboxy của hợp chất (Ie) thu được có thể được chuyển hóa thêm thành tiền dược chất để tạo ra hợp chất (If).

Đối với các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ này, các nhóm bảo vệ như được mô tả trong Quy trình sản xuất 1 có thể được lựa chọn, và các chất phản ứng hoặc các điều kiện thích hợp cho mỗi một nhóm bảo vệ có thể được lựa chọn để tách (loại bỏ bảo vệ) các nhóm bảo vệ.

Phản ứng chuyển hóa nhóm amino thành tiền dược chất là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (XXI) thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất (XX) và hợp chất R^{6a} -OH. Phản ứng ngưng tụ bất kỳ được sử dụng trong tổng hợp peptit thông thường có thể được sử dụng. Ví dụ về tác nhân ngưng tụ bao gồm N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua (EDC-HCl), 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholin clorua hydrat (DMT-MM), (1H-benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), và 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazolin-3-oxit hexaflophosphat (HBTU). Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo tài liệu, ví dụ, Tetrahedron, 2004, Vol. 60, p. 2447.

Trong phương pháp khác để chuyển hóa nhóm amino thành tiền dược chất, hợp chất (XX) và hợp chất este hoạt tính R^{6a} - LG^1 có thể được ngưng tụ để thu

được hợp chất (XXI). Ví dụ về LG^1 bao gồm các nhóm p-nitrophenyloxy, pentafluorophenyloxy, và clo. Phương pháp cho phản ứng ngưng tụ của amin và este hoạt tính được sử dụng trong tổng hợp peptit thông thường có thể được sử dụng.

Hợp chất (Ia) cũng có thể được ngưng tụ với $R^{6a}-OH$ hoặc $R^{6a}-LG^1$ theo cách tương tự như trong phương pháp như trên để trực tiếp tạo ra hợp chất (Ie).

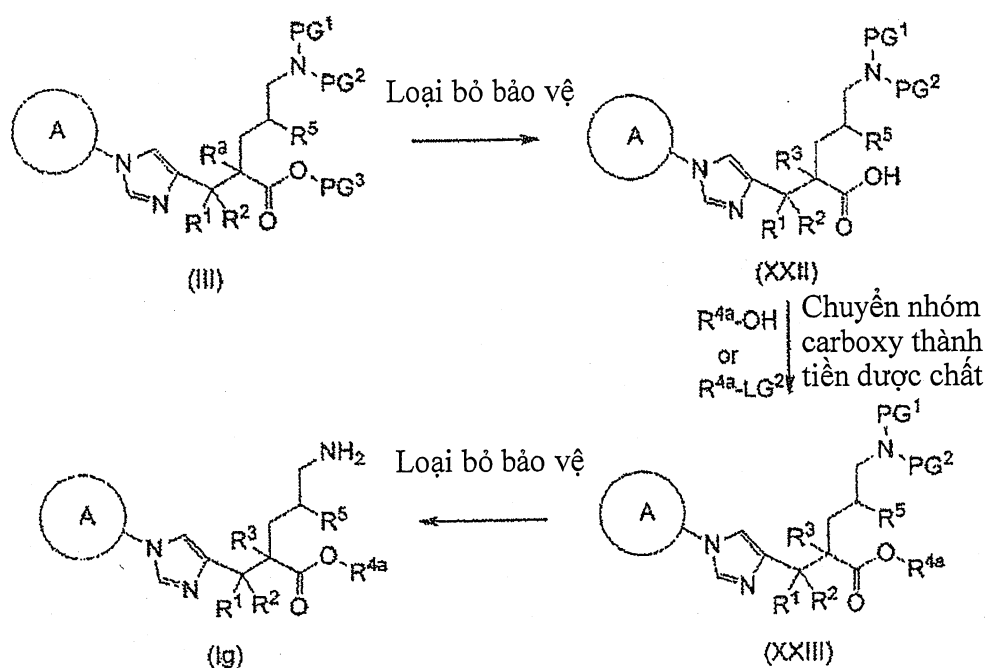
Phản ứng chuyển hóa nhóm carboxy thành tiền dược chất là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (Ie) và hợp chất rượu R^4-OH được ngưng tụ để thu được hợp chất (If). N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC), hoặc tương tự có thể được sử dụng làm tác nhân ngưng tụ. Khả năng phản ứng được cải thiện nhờ bổ sung trước một lượng xúc tác của 4-dimethylaminopyridin (DMAP) vào hệ thống.

Theo phương pháp khác để chuyển hóa nhóm carboxy thành tiền dược chất, hợp chất (Ie) và hợp chất $R^{4a}-LG^2$, đây là tác nhân alkyl hóa, có thể được phản ứng trong các điều kiện kiềm để thu được hợp chất (If). Trong trường hợp này, các ví dụ về LG^2 bao gồm các nhóm iodo và bromo. Theo cách lựa chọn, este của axit sulfonic của rượu (ví dụ, $R^{4a}-OSO_2CH_3$ hoặc $R^{4a}-OSO_2CF_3$) có thể được sử dụng làm $R^{4a}-LG^2$. Nước, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, hoặc dietoxyetan, hoặc tương tự, hoặc dung môi kết hợp của các dung môi này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Ví dụ, cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, hoặc kali bicacbonat có thể được sử dụng làm kiềm.

Quy trình sản xuất 7

Trong số các hợp chất (I) theo sáng chế, hợp chất chứa nhóm tiền dược chất được đưa vào trong đó có thể được tạo ra theo phương pháp sau:

[Công thức 36]



trong đó A, R¹, R², R³, R^{4a}, R⁵, PG¹, PG², PG³ và LG² như được xác định ở trên.

Nhóm bảo vệ của nhóm carboxy trong hợp chất (III) thu được trong Quy trình sản xuất 1 có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (XXII). Sau đó, nhóm tiền được chất được đưa vào nhóm carboxy của hợp chất (XXII), và nhóm bảo vệ cho nhóm amino của nó có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (Ig) ở dạng tiền được chất.

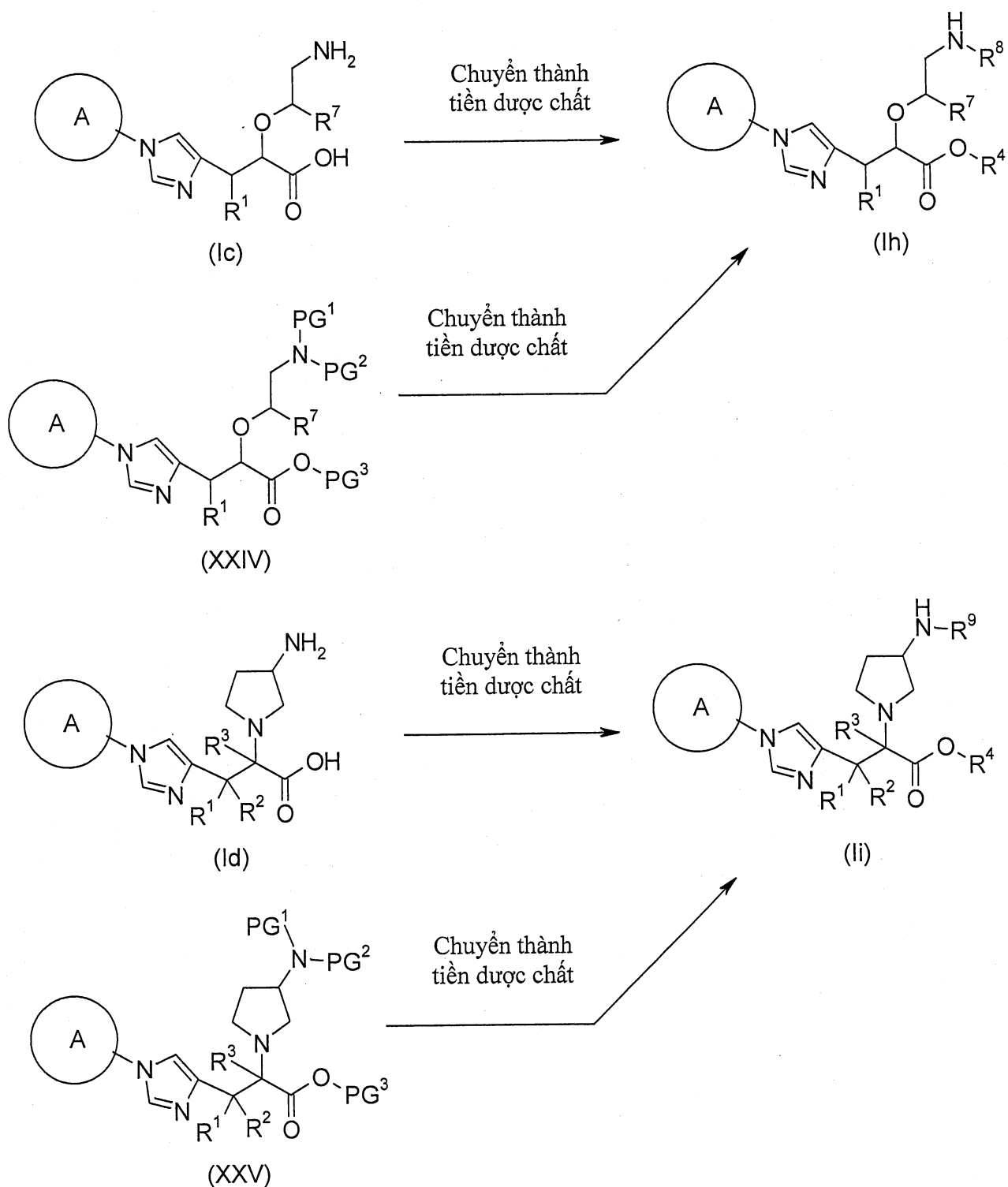
Đối với các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ này, các nhóm bảo vệ như được mô tả trong Quy trình sản xuất 1 có thể được lựa chọn, và các chất phản ứng hoặc các điều kiện thích hợp cho mỗi một nhóm bảo vệ có thể được lựa chọn để tách (loại bỏ bảo vệ) các nhóm bảo vệ.

Phản ứng chuyển hóa nhóm carboxy thành tiền được chất có thể được thực hiện nhờ tham khảo phương pháp được mô tả trong Quy trình sản xuất 6.

Quy trình sản xuất 8

Trong số các hợp chất (I) theo sáng chế, hợp chất chứa nhóm tiền được chất được đưa vào trong đó có thể được tạo ra theo phương pháp sau:

[Công thức 37]



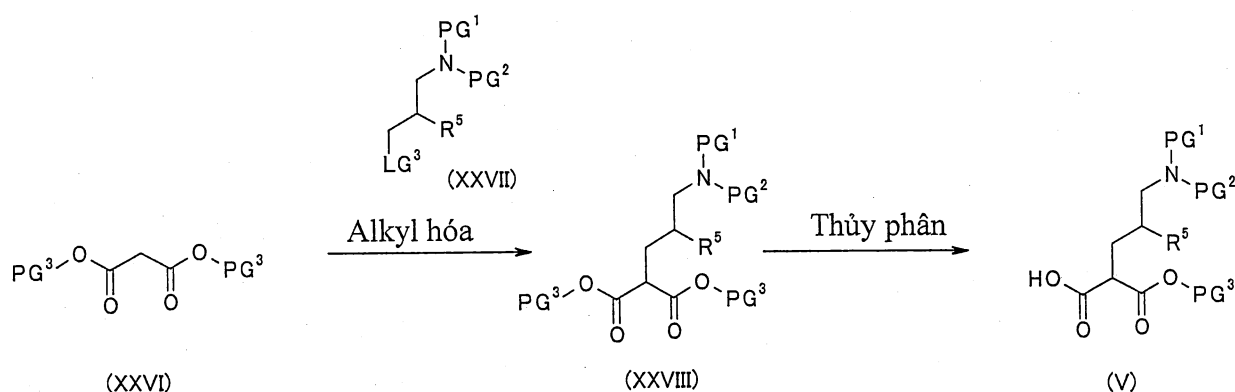
trong đó A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , PG^1 , PG^2 và PG^3 như được xác định ở trên, với điều kiện R^4 và R^8 đồng thời không phải là nguyên tử hydro.

Hợp chất (Ih) hoặc (Ii) ở dạng tiền dược chất có thể được tạo ra từ các hợp chất (Ic), (XXIV), (Id), và (XXV) theo cách tương tự như trong Quy trình sản xuất 6 hoặc 7.

Hợp chất (XXIV) và hợp chất (XXV) có thể được tạo ra bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào các hợp chất trung gian tổng hợp hoặc các sản phẩm cuối được minh họa trong các Quy trình sản xuất 3 và 4.

Quy trình sản xuất 9

[Công thức 38]



trong đó R^5 , PG^1 , PG^2 , và PG^3 như được xác định ở trên; và LG^3 là nhóm rời chuyển.

Phản ứng alkyl hóa là phản ứng mà thông qua phản ứng này, dieste của axit malonic (XXVI) được alkyl hóa với sự có mặt của kiềm sử dụng hợp chất (XXVII) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phản ứng đã biết. Ví dụ, kim loại kiềm hydroxit, kim loại kiềm hydrua, cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, hoặc kim loại kiềm alkoxit (ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, natri etoxit, kali butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, hoặc kali hydrua), hoặc kiềm kim loại hữu cơ như alkylolithi (ví dụ, n-butyllithi), dialkylaminolithi (ví dụ, lithi diisopropylamit), hoặc kiềm kim loại kiềm của bissilylamin (ví dụ, lithi hexametyldisilazit) có thể được sử dụng làm kiềm. Hơn nữa, các ví dụ về LG^3 có thể bao gồm: các nguyên tử halogen như clo, brom, và iôt; và các nhóm alkylsulfonyloxy hoặc arylsulfonyloxy như mesylat, tosylat, và triflat.

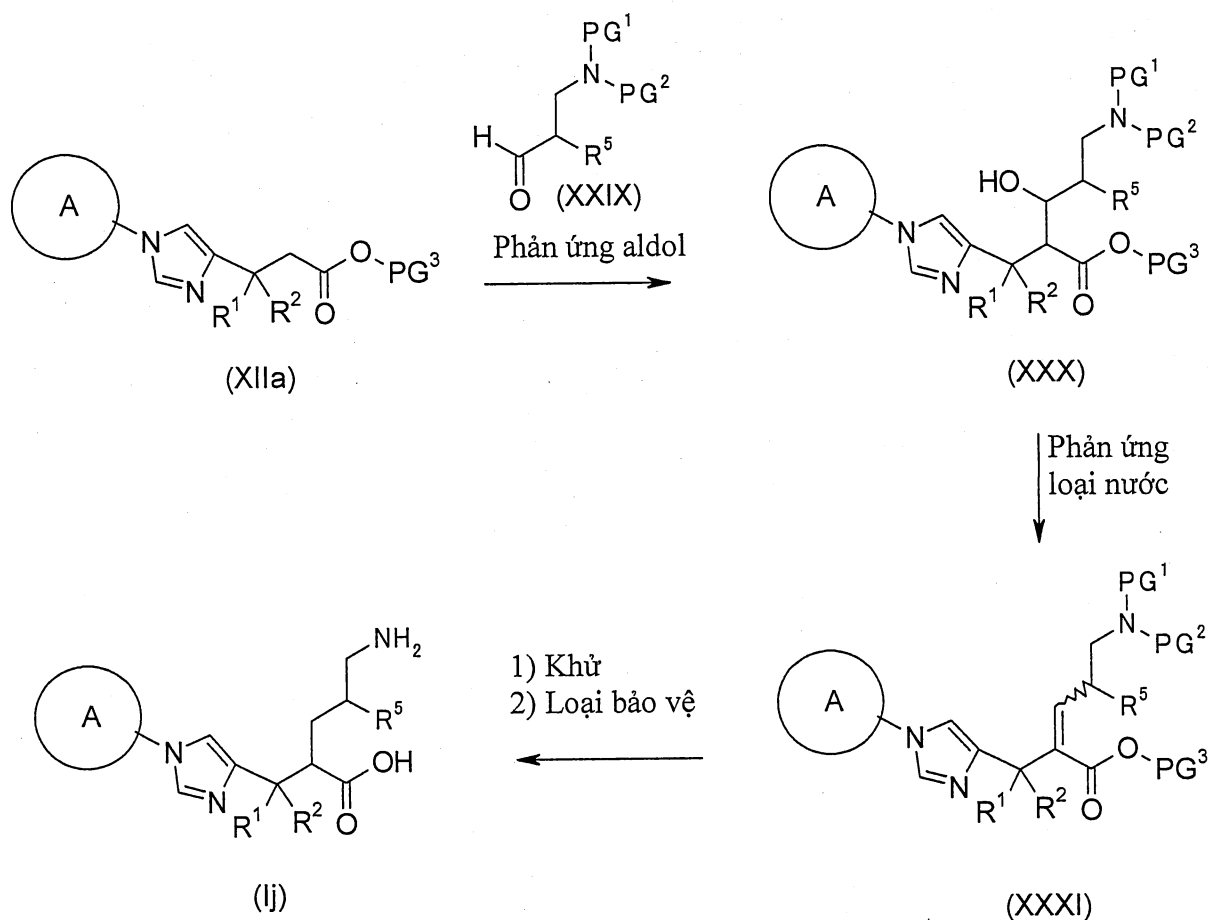
Phản ứng thủy phân là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (XXVIII) được thủy phân với sự có mặt của kiềm để tạo ra hợp chất (V). Ví dụ

về kiềm có thể bao gồm kim loại kiềm hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit. Dung môi proton (ví dụ, metanol, etanol, hoặc nước), dung môi ete không proton (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, hoặc 1,2-dimetoxyetan), hoặc dung môi kết hợp của hai hoặc nhiều loại dung môi này được kết hợp theo tỷ lệ bất kỳ có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng.

Hợp chất (VI) có thể được tạo ra bằng các phản ứng đã biết sử dụng chất có sẵn trên thị trường hoặc đã biết. Quá trình sản xuất có thể đạt được nhờ tham khảo, ví dụ, tài liệu J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, p. 6095.

Quy trình sản xuất 10

[Công thức 39]



trong đó A, R^1 , R^2 , R^5 , PG^1 , PG^2 , và PG^3 như được xác định ở trên.

Hợp chất (XIIa) và hợp chất (XXIX) được cho tiến hành phản ứng aldol để tạo ra hợp chất (XXX), và hợp chất (XXX) thu được có thể được cho tiến

hành phản ứng loại nước để tạo ra hợp chất (XXXI). Sau đó, gốc olefin được khử, và nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất (Ij).

Trong trường hợp này, phản ứng aldol là phản ứng mà thông qua phản ứng này, hợp chất (XIIa) ở dạng hợp chất hoạt tính CH và hợp chất (XXIX) chứa nhóm carbonyl được liên kết với nhau với sự có mặt của kiềm mạnh để tạo ra hợp chất (XXX). Ví dụ, cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ, natri cacbonat hoặc kali cacbonat), kim loại kiềm alkoxit (ví dụ, natri etoxit hoặc kali butoxit), kim loại kiềm hydroxit (ví dụ, natri hydroxit hoặc kali hydroxit), kim loại kiềm hydrua (ví dụ, natri hydrua hoặc kali hydrua), hoặc kiềm kim loại hữu cơ như alkylolithi (ví dụ, n-butylolithi), dialkylaminolithi (ví dụ, lithi diisopropylamit), hoặc bissilylamin (ví dụ, lithi hexametyldisilazit) có thể được sử dụng làm kiềm mạnh. Các hydrocacbon không vòng, vòng, hoặc thơm, các rượu, hoặc dung môi không proton phân cực, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hoặc dietoxyetan, hoặc dung môi kết hợp của các dung môi này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ xấp xỉ -78°C đến nhiệt độ trong phòng.

Phản ứng loại nước là phản ứng mà thông qua phản ứng này, nhóm hydroxy trong hợp chất (XXX) được chuyển đổi thành este của axit sulfonic nhờ xử lý bằng metansulfonyl clorua hoặc benzensulfonyl clorua hoặc tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C với sự có mặt của trietylamin trong dung môi trơ và sau đó được xử lý thêm bằng kiềm để tạo ra hợp chất (XXXI). Ví dụ về dung môi trơ bao gồm: các dung môi alkyl halogenua như metylen clorua, cloroform, và cacbon tetraclorea; các dung môi ete như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, và dioxan; các dung môi thơm như benzen và toluen; và các dung môi amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Ngoài các dung môi này, các dung môi sulfoxit như dimetyl sulfoxit và sulfolan, các dung môi keton như axeton và metyl etyl keton, hoặc axetonitril, hoặc tương tự có thể được sử dụng trong một số trường hợp. Pyridin, 2,6-lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin,

N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) có thể được sử dụng làm kiềm. Trong một số trường hợp, phản ứng loại nước có thể được tiến hành trong phản ứng aldol.

Phản ứng khử có thể được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Quy trình sản xuất 2. Các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ này có thể được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Quy trình sản xuất 1. Hợp chất (Ij) có thể được tạo ra từ hợp chất (XXXI) sử dụng các phản ứng này.

Khi các hợp chất mong muốn hoặc các hợp chất trung gian trong các quy trình sản xuất từ 1 đến 10 này là các hỗn hợp chất đồng phân (ví dụ, đồng phân lập thể), mỗi một chất đồng phân có thể được tách và tinh chế một cách thích hợp bằng phép sắc ký điều chế áp suất trung bình, HPLC, hoặc tương tự sử dụng cột có hoạt tính quang học hoặc tương tự.

Khi hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dùng của hợp chất này, hoặc hợp chất trung gian sản xuất của nó có cacbon không đối xứng, các chất đồng phân quang học của chúng tồn tại. Từ các chất đồng phân quang học này, mỗi một chất đồng phân có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp thông thường như phương pháp kết tinh phân đoạn (tách muối) sử dụng phương pháp tái kết tinh bằng dung môi thích hợp hoặc sắc ký cột. Ví dụ về các tài liệu tham khảo liên quan đến phương pháp tách các hỗn hợp triệt quang thành các chất đồng phân quang học có thể bao gồm tài liệu J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc."

Dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl theo sáng chế có hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả và có khả năng hấp thu theo đường uống tốt, phân bố tuyệt vời như thời gian duy trì trong máu và độ ổn định chuyển hóa, và độ an toàn cao. Do đó, dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl theo sáng chế hữu dụng làm dược phẩm và đặc biệt hữu dụng làm thuốc điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, xơ hóa phổi, hoặc bệnh tương tự. Ngoài ra, dẫn xuất này

hữu dụng làm thuốc điều trị đối với bệnh có nguồn gốc từ huyết khối tắc mạch. Hơn nữa, dẫn xuất này hữu dụng làm được phẩm để cải thiện các chức năng của cơ quan sau khi cấy ghép. Hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng làm thuốc điều trị đối với các bệnh động mạch vành sau phẫu thuật (tạo hình mạch vành trong lòng mạch qua da), cầu ghép hoặc thay thế mạch máu (mạch máu tự thân hoặc mạch nhân tạo), hoặc tái phát hẹp/tái tắc nghẽn được gây ra bởi đặt stent. Ngoài ra, dẫn xuất này cũng hữu dụng trong phòng ngừa sự hình thành cục huyết khối được gây ra bởi ống thông mạch máu (ống thông bên trong dung trong thẩm tách), thiết bị tuần hoàn ngoài cơ thể, và phủ lên mạch nhân tạo hoặc nạp đầy bên trong bằng dung dịch thuốc ức chế TAFIa, và thúc đẩy nhanh quá trình làm tan huyết khối. Dẫn xuất này cũng hữu dụng làm thuốc điều trị đối với chứng huyết khối xơ vữa hoặc xơ hóa (xơ hóa phổi như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ hóa sau khi phẫu thuật mắt, v.v.).

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) có nhóm kiềm như nhóm amino và do đó có thể được tạo thành muối cộng axit bằng axit được dụng. Ví dụ về muối như vậy có thể bao gồm: các hydrohalogenua như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua, và hydroiodua; các muối của axit vô cơ như nitrat, perchlorat, sulfat, và phosphat; các alkansulfonat thấp như metansulfonat, triflometansulfonat, và etansulfonat; các arylsulfonat như benzensulfonat và p-toluensulfonat; các muối của axit hữu cơ như axetat, malat, fumarat, succinat, xitrat, tartrat, oxalat, và maleat; và các muối của amino axit như ornitat, glutamat, và aspartat. Các hydrohalogenua hoặc các arylsulfonat là được ưu tiên; hydroclorua, benzensulfonat hoặc p-toluensulfonat được ưu tiên hơn nữa; benzensulfonat hoặc p-toluensulfonat thậm chí được ưu tiên hơn nữa; và p-toluensulfonat đặc biệt được ưu tiên.

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) có nhóm axit như nhóm carboxy và do đó thông thường có thể tạo ra muối cộng kiềm. Ví dụ về muối được dụng có thể bao gồm: các muối của kim loại kiềm như các muối natri, các muối kali, và các muối lithi; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và

các muối magie; các muối vô cơ như các muối amoni; các muối amin hữu cơ như các muối dibenzylamin, các muối morpholin, các muối với este phenylglyxin alkyl, các muối etylendiamin, các muối N-metylglucamin, các muối diethylamin, các muối triethylamin, các muối xyclohexylamin, các muối dixyclohexylamin, các muối N,N'-dibenzyletylendiamin, các muối dietanolamin, các muối N-benzyl-N-(2-phenyletoxy)amin, các muối piperazin, các muối tetrametylaroni, và các muối tris(hydroxymetyl)aminometan; và các muối của amino axit như các muối arginin.

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này có thể tồn tại ở dạng tự do hoặc dạng solvat. Các solvat này cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Solvat không bị giới hạn cụ thể với điều kiện nó là được dụng. Cụ thể, các hydrat, các etanolat, hoặc tương tự là được ưu tiên; và các hydrat là được ưu tiên hơn. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) còn chứa nguyên tử nitơ. Nguyên tử nitơ này có thể ở dạng N-oxit. Các dạng solvat hoặc N-oxit này cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này, và hợp chất trung gian sản xuất của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các chất đồng phân khác nhau như các chất đồng phân dị hình (ví dụ, các dạng cis và trans) và các chất đồng phân quang học (các dạng R và S), tùy thuộc vào các loại hoặc những sự kết hợp của các phần tử thể. Hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân, các chất đồng phân lập thể, và thậm chí là các hỗn hợp của các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể này theo tỷ lệ bất kỳ, trừ khi được xác định theo cách khác.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của hợp chất này cũng có thể chứa theo các tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử của một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành hợp chất như vậy. Ví dụ về các chất đồng vị nguyên tử bao gồm đơteri (^2H), triti (^3H), cacbon-13 (^{13}C), cacbon-14

(^{14}C), nitơ-15 (^{15}N), clo-37 (^{37}Cl), và iốt-125 (^{125}I). Ngoài ra, hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng chất đồng vị phóng xạ, ví dụ, triti (^3H), iốt-125 (^{125}I), hoặc cacbon-14 (^{14}C). Hợp chất đánh dấu phóng xạ hữu dụng làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa, chất phản ứng nghiên cứu, ví dụ, chất thử nghiệm, và tác nhân chẩn đoán, ví dụ, tác nhân chẩn đoán hình ảnh *in-vivo*. Tất cả các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế, bất kể nó có hoạt tính phóng xạ hay không.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm “hợp chất tiền dược chất dược dụng” mà được chuyển đổi thông qua phản ứng với enzym, axit dạ dày, hoặc tương tự trong những điều kiện sinh lý *in vivo* thành hợp chất (I) dùng làm hoạt chất của dược phẩm theo sáng chế, tức là, hợp chất mà được chuyển đổi thành hợp chất (I) thông qua phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng thủy phân có enzym hoặc phản ứng tương tự, hoặc hợp chất mà được chuyển đổi thành hợp chất (I) thông qua phản ứng thủy phân hoặc phản ứng tương tự được gây ra bởi axit dạ dày hoặc tương tự.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể tạo ra nhiều tinh thể (các chất đa hình dạng tinh thể) khác nhau về cấu trúc bên trong và các đặc tính sinh hóa tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng và các điều kiện kết tinh. Mỗi một trong số các tinh thể này hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ được bao gồm trong sáng chế. Tương tự, hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp của các chất rắn kết tinh và các chất rắn vô định hình. Hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ cũng được bao gồm trong sáng chế. Cụ thể, hàm lượng của dạng tinh thể cụ thể theo sáng chế tốt hơn là 50% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 80% hoặc cao hơn, thậm chí tốt hơn nữa là 90% hoặc cao hơn, đặc biệt tốt là 95% hoặc cao hơn, tốt nhất là 97% hoặc cao hơn.

Theo sáng chế, tinh thể để chỉ chất rắn có các khoảng lặp nguyên tử đều ba chiều (hoặc quân thể của nó) cấu thành cấu trúc bên trong và khác biệt với các chất rắn vô định hình không có cấu trúc đều bên trong. Một chất rắn nào đó

ở dạng tinh thể hay không có thể được kiểm tra bằng phương pháp nghiên cứu tinh thể học đã biết (ví dụ, phương pháp nghiên cứu tinh thể học bột tia X hoặc phương pháp quét nhiệt vi sai). Ví dụ, chất rắn xác định được cho tiến hành phương pháp nghiên cứu tinh thể học bột tia X sử dụng các tia X thu được bằng chiếu xạ $K\alpha$ đồng. Chất rắn được xác định là tinh thể khi đỉnh điểm phân biệt được quan sát thấy trong mô hình nhiễu xạ tia X của nó, hoặc được xác định là dạng vô định hình khi đỉnh điểm phân biệt không được quan sát thấy trong mô hình đó. Khi đỉnh điểm có thể đọc được, nhưng không phân biệt rõ (ví dụ, đỉnh điểm rộng), thì chất rắn được xác định là các tinh thể có độ kết tinh thấp. Các tinh thể có độ kết tinh thấp này được bao gồm trong các tinh thể theo sáng chế.

Trong phương pháp nghiên cứu tinh thể bột sử dụng các tia $K\alpha$ đồng, mẫu thông thường được chiếu xạ bằng các tia $K\alpha$ đồng (trong đó các tia $K\alpha 1$ và $K\alpha 2$ không được tách biệt). Mô hình nhiễu xạ tia X có thể thu được bằng cách phân tích nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha$, và cũng có thể thu được bằng cách phân tích duy nhất nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha 1$ tập hợp từ nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha$. Theo sáng chế, mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được bằng chiếu xạ $K\alpha$ bao gồm mô hình nhiễu xạ tia X thu được bằng cách phân tích nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha$, và mô hình nhiễu xạ tia X thu được bằng cách phân tích nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha 1$ và tốt hơn là mô hình nhiễu xạ tia X thu được bằng cách phân tích nhiễu xạ thu được từ các tia $K\alpha 1$.

Các tinh thể typ I của p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric theo sáng chế có thể là các tinh thể biểu thị các đỉnh điểm chính tại các khoảng cách mặt d là 23,9, 11,9, 4,5, 4,3, và 3,6 ăngstrom trong mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được bằng chiếu xạ $K\alpha$ đồng, ví dụ, như được thể hiện trong Fig. 1.

Các tinh thể typ II của p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric theo sáng chế có thể là các tinh thể biểu thị các đỉnh điểm chính tại các khoảng cách

mặt d là 22,9, 5,0, 4,9, 4,7, và 4,0 ăngstrom trong mô hình nhiễu xạ bột tia X thu được bằng chiếu xạ $K\alpha$ đồng, ví dụ, như được thể hiện trong Fig. 3.

Trong mô hình nhiễu xạ bột tia X của Fig. 1 hoặc 3 dưới đây, tung độ biểu thị cường độ nhiễu xạ [số lượng/giây (cps)], và hoành độ biểu thị các góc nhiễu xạ 2θ (độ). Ngoài ra, các khoảng cách mặt d (ăngstroms) có thể được tính toán theo công thức $2d\sin\theta = n\lambda$ trong đó $n = 1$. Trong công thức này, bước sóng λ của các tia $K\alpha$ là 1,54 ăngstrom, và bước sóng λ của các tia $K\alpha_1$ là 1,541 ăngstrom. Các vị trí và cường độ tương đối của các đỉnh điểm tại các khoảng cách mặt d có thể thay đổi đôi chút tùy thuộc vào các điều kiện xác định, v.v.. Do đó, cường độ của dạng tinh thể cần được nhận diện một cách thích hợp kết hợp tham khảo toàn bộ mô hình phổ, ngay cả khi các khoảng cách mặt d khác đôi chút với các khoảng cách mặt mong muốn.

Phân tích nhiệt (TG/DTA) trong các Fig. 2 và 4 được tiến hành bằng cách đánh giá ở tốc độ gia nhiệt là $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ dưới điều kiện dòng nitơ khô là 200mL/phút.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể được điều chế theo các phương pháp phối chế khác nhau thông thường được sử dụng bằng cách lựa chọn chế phẩm thích hợp theo phương pháp sử dụng.

Dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này làm thành phần chính, khi được sử dụng cho động vật có vú (cụ thể, con người), có thể được sử dụng theo đường toàn thân hoặc tại chỗ thông qua đường uống hoặc đường ngoài tiêu hóa.

Ví dụ về các dạng uống của dược phẩm bao gồm viên nén, viên tròn, dạng bột, dạng hạt, dạng nang, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, xi-rô, và cồn thuốc. Các dạng này của dược phẩm thông thường được điều chế là dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này làm thành phần chính kết hợp với các chất phụ gia dược dụng như các

chất pha loãng, các tá dược, hoặc các chất mang. Việc điều chế dược phẩm có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường sử dụng các chất pha loãng, các tá dược, hoặc các chất mang được dụng, hoặc các chất phụ gia khác được lựa chọn thích hợp theo nhu cầu từ các chất kết dính, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất gây trương, chất hỗ trợ gây trương, chất bọc, chất tạo dẻo, chất ổn định, chất kháng khuẩn, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất gây hòa tan, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất bảo quản, chất đệm, chất tạo ẩm được dụng tùy ý thích hợp, và v.v..

Ví dụ về các dạng sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa của các dược phẩm bao gồm các chế phẩm tiêm, mỡ bôi, gel, kem, thuốc đắp, tấm dán, sol khí, khí dung, dạng phun, nhỏ mắt, nhỏ mũi và dạng viên đạn đặt. Các dạng này của các dược phẩm thông thường được điều chế là dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này làm thành phần chính kết hợp với các chất phụ gia được dụng như các chất pha loãng, các tá dược, hoặc các chất mang. Việc điều chế dược phẩm có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường sử dụng các chất pha loãng, các tá dược, hoặc các chất mang được dụng, hoặc các chất phụ gia khác được lựa chọn thích hợp theo nhu cầu từ các chất ổn định, chất kháng khuẩn, chất gây hòa tan, chất tạo ẩm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo hương, chất gel hóa, chất làm trung hòa, chất đệm, chất tạo trương lực, chất hoạt diện, chất tạo màu, chất đệm, chất cô đặc, chất tạo ẩm, chất đệm, chất tăng cường hấp thu, chất tạo huyền phù, chất kết dính được dụng tùy ý thích hợp, và v.v..

Ví dụ về các tài liệu tham khảo liên quan đến các tá dược được dụng có thể bao gồm "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A. Wade and P.J. Weller".

Ngoài ra, các ví dụ về tài liệu tham khảo liên quan đến các chất mang hoặc các chất pha loãng được dụng có thể bao gồm "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)".

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với thuốc bổ sung. Các thuốc mà có thể được sử dụng kết hợp cùng bao gồm các thuốc chống đông (warfarin, heparin, heparin phân tử lượng thấp, các thuốc kháng trombin, các thuốc kháng Xa, v.v.), các thuốc kháng tiểu cầu (aspirin, ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, các thuốc ức chế phosphodiesteraza, v.v.), các enzym liên quan đến phản ứng phân hủy fibrin (tPA, tPA cải biến về di truyền, các thuốc hoạt hóa plasminogen như urokinaza, streptokinaza, plasmin, v.v.), các thuốc chống ung thư, các thuốc chống viêm, thuốc chống xơ hóa, các thuốc hạ huyết áp, các thuốc chống tăng huyết áp động mạch phổi, và các thuốc ức chế miễn dịch.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này khác nhau tùy thuộc vào các triệu chứng, tuổi tác, thể trọng, loại hoặc liều lượng của thuốc cần được sử dụng kết hợp trong đó, v.v.. Khi hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của hợp chất này được sử dụng làm được phẩm dùng cho cơ thể con người, liều lượng của nó nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 5000mg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1mg đến 200mg, ở dạng liều đơn cho người trưởng thành tính theo lượng của hợp chất (I) và nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,005mg/kg đến 20mg/kg, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 5mg/kg của hợp chất (I) tính theo thể trọng. Liều lượng hàng ngày được sử dụng theo đường toàn thân hoặc tại chỗ theo đường uống hoặc theo đường ngoài tiêu hóa vài ngày một lần hoặc chia thành 1 hoặc nhiều lần hàng ngày mỗi ngày hoặc được truyền liên tục vào tĩnh mạch trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ mỗi ngày. Ngoài ra, liều lượng hàng ngày có thể vượt quá lượng nêu trên, nếu cần thiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể nhờ tham khảo các Ví dụ tham chiếu, các Ví dụ, các Ví dụ thử nghiệm và các Ví dụ điều chế. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương pháp này bởi bất kỳ phương tiện nào.

Các ký hiệu “ $^1\text{H-NMR}$ ”, “MS”, “HRMS” và “LRMS” trong các Ví dụ có nghĩa lần lượt là “phổ cộng hưởng từ hạt nhân”, “phổ khối”, “phổ khối lượng phân giải cao”, và “phổ khối lượng phân giải thấp”. Tỷ lệ của các dung môi rửa giải được mô tả trong tách/tinh chế sắc ký biểu thị tỷ lệ về thể tích, trừ khi được xác định theo cách khác. Các thuật ngữ bên trong ngoặc đơn “ $^1\text{H-NMR}$ ” biểu thị các dung môi thử nghiệm, tất cả trong số đó sử dụng TMS (tetrametylsilan) làm nội tiêu chuẩn. Tính bội trong $^1\text{H-NMR}$ có nghĩa s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = đa vạch, và br = vạch rộng. Ngoài ra, trong bản mô tả này, những chữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

CDCl_3 : cloroform đơteri hóa;

CD_3OD : metanol đơteri hóa;

Me: nhóm methyl;

Et: nhóm etyl;

tBu: nhóm tert-butyl;

Boc: nhóm tert-butoxycarbonyl;

Cbz: nhóm (benzyloxy)carbonyl;

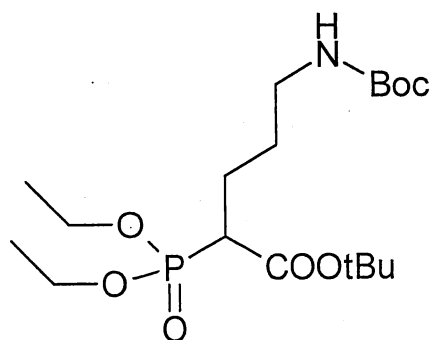
TBDMS: nhóm tert-butyl(dimethyl)silyl;

TBDPS: nhóm tert-butyl(diphenyl)silyl.

Ví dụ tham chiếu 1

Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(diethoxyphosphoryl)valerat

[Công thức 40]



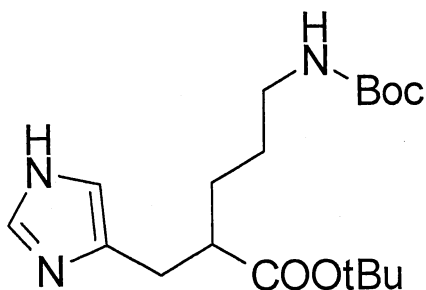
Tert-butyl diethylphosphonoacetat (20,0g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (500mL). Natri hydrua (63%, 3,32g) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch của tert-butyl (3-bromopropyl)cacbammat (20,0g) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (26,6g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31-1,36 (6H, m), 1,44 (9H, m), 1,48 (9H, m), 1,51-1,59 (2H, m), 1,78-2,00 (2H, m), 2,83 (1H, ddd, J = 22,9, 10,7, 4,4 Hz), 3,06-3,18 (2H, m), 4,10-4,18 (4H, m), 4,58 (1H, br).

Ví dụ tham chiếu 2

Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(1H-imidazol-4-ylmetyl)valerat

[Công thức 41]



Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (4,58mL) và lithi clorua (1,30g) vào dung dịch của hợp chất (8,35g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 1 trong axetonitril (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-trityl-1H-imidazol-

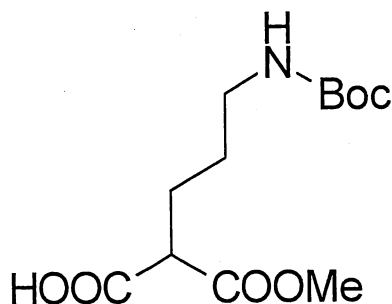
4-carbaldehyt (6,90g) vào huyền phù này, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat và nước axit xitric 10% vào phần cặn còn lại. Dung dịch này được tách thành lớp nước và lớp hữu cơ. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, nước natri bicacbonat bão hòa, và dung dịch natri clorua bão hòa theo thứ tự này. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan để thu được hỗn hợp của tert-butyl (2E)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)metylen]valerat và tert-butyl (2Z)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)metylen]valerat (11,3g). Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong metanol (500mL). Bổ sung chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 4g) vào huyền phù này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày trong điều kiện môi trường hydro. Chất xúc tác được lọc ra, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua/metanol = 9/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,60g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,48-1,57 (3H, m), 1,57-1,66 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J = 14,7, 5,3$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 14,7, 8,4$ Hz), 3,02-3,19 (2H, m), 4,67 (1H, br s), 6,79 (1H, s), 7,54 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 3

Axit 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(metoxycarbonyl)valeric

[Công thức 42]



Dung dịch của natri metoxit trong metanol (28%, 90,4mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dimetyl malonat (102mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Huyền phù màu trắng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, tert-butyl (3-bromopropyl)cacbammat (106g) được bổ sung vào đó ngay lập tức, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri hydroxit 1N và dung dịch natri clorua bão hòa theo thứ tự này, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của dimetyl {3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}malonat. Este thu được (94g) được hòa tan trong metanol (100mL). Dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (13,6g) trong nước (300mL) và metanol (300mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Metanol được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Axit clohydric 2N (160mL) được bổ sung vào lớp nước, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (69,1g).

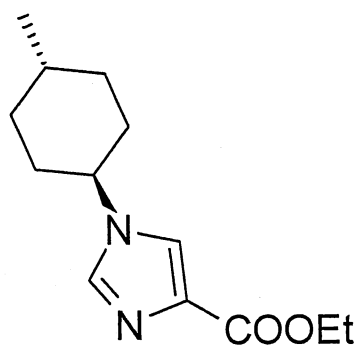
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,64 (1H, br).

Ví dụ tham chiếu 4

1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Etyl 1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 43]

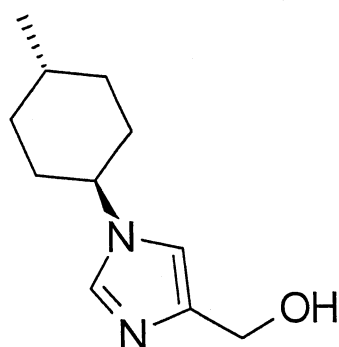


Etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, p. 1444) (1,52g) được hòa tan trong trans-4-metylxcyclohexylamin (3,07g), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 70⁰C trong thời gian 4 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,90g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,12 (2H, m), 3,91 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,66 (1H, s).

Bước 2 [1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metanol

[Công thức 44]

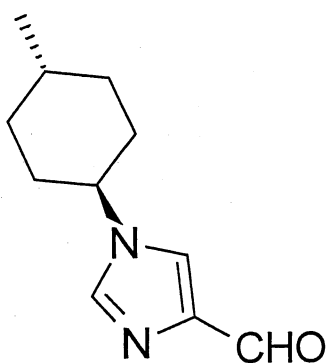


Lithi nhôm hydrua (92%, 0,31g) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (6mL). Hợp chất (1,50g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL), và dung dịch này được bổ sung từ từ từng giọt vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete, và nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, muối vô cơ tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được rửa bằng dung môi kết hợp của hexan và etyl axetat (5:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,09g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,04-1,17 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,78 (1H, br), 3,84 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,59 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,49 (1H, s).

Bước 3 1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 45]



Hợp chất (1,04g) thu được trong Bước 2 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong toluen (10mL). Dung dịch của natri bicacbonat (1,35g) trong nước (5mL), iôt (2,72g), và 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (84mg) được bổ sung theo thứ tự này vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước natri thiosulfat bão hòa được bổ sung vào

dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,900g).

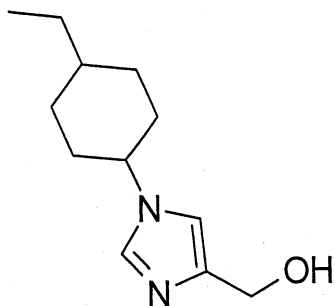
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,97 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,48 (1H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 3,95 (1H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,87 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 5

1-(trans-4-ethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 [1-(4-ethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metanol

[Công thức 46]



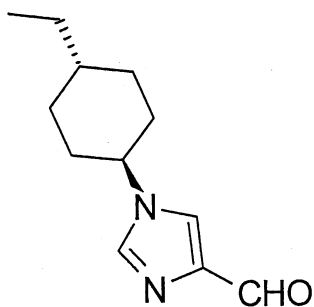
Etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (2,00g) được hòa tan trong 4-ethylxyclohexylamin (3,37g), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4,5 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Lithi nhôm hydrua (92%, 0,490g) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (12mL). Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong tetrahydrofuran (12mL), và dung dịch này được bổ sung từ từ từng giọt

vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete, và nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, muối vô cơ tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 9/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,35g, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis=4:1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,91 (0,6H, t, J = 7,0 Hz), 0,92 (2,4H, t, J = 7,0 Hz), 1,01-1,13 (1,6H, m), 1,16-1,40 (2,8H, m), 1,50-1,97 (5H, m), 2,07-2,15 (1,6H, m), 3,85 (0,8H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 3,99 (0,2H, tt, J = 8,6, 4,3 Hz), 4,59 (1,6H, s), 4,60 (0,4H, s), 6,91 (0,8H, s), 6,94 (0,2H, s), 7,49 (0,8H, s), 7,53 (0,2H, s).

Bước 2 1-(trans-4-ethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 47]



Hợp chất (1,00g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong toluen (10mL). Dung dịch của natri bicarbonat (1,21g) trong nước (6mL), iôt (2,19g), và 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (75mg) được bổ sung theo thứ tự này vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước natri thiosulfat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất

trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/1-1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (468mg).

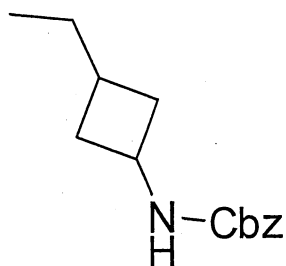
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,10 (2H, m), 1,19-1,34 (3H, m), 1,68 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,17 (2H, m), 3,95 (1H, tt, $J = 12,1, 3,5$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,69 (1H, s), 9,87 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 6

1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Benzyl (3-etylxcyclobutyl)cacbamat

[Công thức 48]



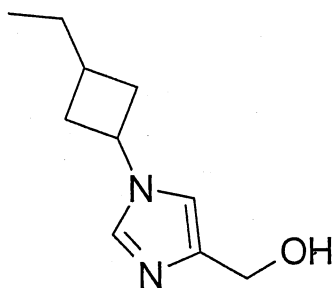
Axit 3-etylxcyclobutancarboxylic (1,67g) được hòa tan trong toluen (20mL), và diisopropyletylamin (5,32mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C , và dung dịch của diphenylphosphoryl azit (3,09mL) trong toluen (10mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp trong thời gian 40 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút, rượu benzylic (1,48mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh. Nước natri hydroxit 0,2N được bổ sung vào hỗn hợp, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải:

hexan/etyl axetat = 20/1-10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,81g, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,78 (1,5H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,81 (1,5H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,38 (1H, dq, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 1,46 (1H, dq, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 1,31-1,42 (2H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,41-2,54 (1H, m), 4,00 (0,5H, m), 4,23 (0,5H, m), 4,75-4,90 (1H, br), 5,06 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m).

Bước 2 [1-(3-ethylxyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metanol

[Công thức 49]



Hợp chất (1,81g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong metyl axetat (7mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 100mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của 3-ethylxyclobutanamin. Sản phẩm thô này và etyl 3-(dimetylamino)-2-isoxynoacrylat (650mg) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 10 giờ trong một ống gắn kín. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải:

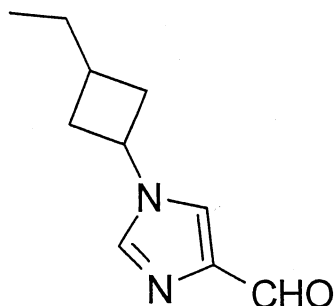
hexan/etyl axetat = 1/1-1/2) để thu được etyl 1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-carboxylat.

Lithi nhôm hydrua (92%, 80mg) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (4mL). Dung dịch của etyl 1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-carboxylat trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, và nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, muối vô cơ tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (119mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,86 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (1,5H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (1H, dq, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,56 (1H, dq, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,84-1,93 (1H, m), 1,96-2,08 (0,5H, m), 2,20-2,32 (1,5H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 4,38 (0,5H, tt, J = 9,4, 7,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,63 (0,5H, tt, J = 7,8, 7,4 Hz), 6,93 (0,5H, s), 6,98 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, s), 7,49 (0,5H, s).

Bước 3 1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 50]



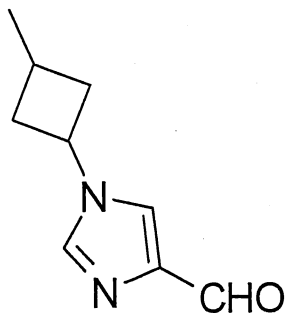
Hợp chất (119mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong toluen (5mL). Dung dịch của natri bicacbonat (166mg) trong nước (4mL), iôt (305mg), và 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (11mg) được bổ sung theo thứ tự này vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước natri thiosulfat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (115mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,90 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,51 (1H, dq, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 1,59 (1H, dq, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 1,87-1,97 (1H, m), 2,04-2,13 (0,5H, m), 2,28-2,38 (1,5H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 4,48 (0,5H, tt, $J = 9,0, 7,8$ Hz), 4,72 (0,5H, tt, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 7,58 (0,5H, s), 7,61 (0,5H, s), 7,69 (0,5H, s), 7,74 (0,5H, s), 9,87 (0,5H, s), 9,88 (0,5H, s).

Ví dụ tham chiếu 7

1-(3-metylcyclobutyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 51]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (9,1mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1) thu được từ axit 3-metylxyclobutancarboxylic (1,70g) theo cách tương tự như trong Ví dụ tham chiếu 6.

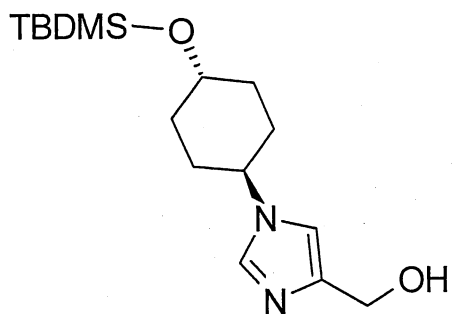
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 (1,5H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,27 (1,5H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,93 (1H, m), 2,22-2,32 (1,5H, m), 2,46-2,60 (1,5H, m), 2,74 (1H, m), 4,46 (0,5H, tt, $J = 9,4, 7,4$ Hz), 4,79 (0,5H, tt, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 7,58 (0,5H, s), 7,61 (0,5H, s), 7,70 (0,5H, s), 7,73 (0,5H, s), 9,87 (0,5H, s), 9,88 (0,5H, s).

Ví dụ tham chiếu 8

1-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 [1-(trans-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}xyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metanol

[Công thức 52]



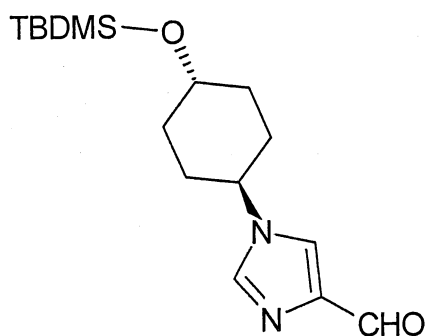
Etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (300mg) và trans-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}xyclohexylamin (Synthetic Communications, 1990, Vol. 20, p. 1073) (1,02g) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 12 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 4/1-1/1). Lithi nhôm hydrua (92%, 105mg) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (8mL). Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan

trong tetrahydrofuran (6mL), và dung dịch này được bổ sung từ từ từng giọt vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete, và nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, muối vô cơ tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được rửa bằng dung môi kết hợp của hexan và etyl axetat (2:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (260mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,50 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,96-2,10 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,12 (1H, s), 7,64 (1H, s).

Bước 2 1-(trans-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}xyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 53]



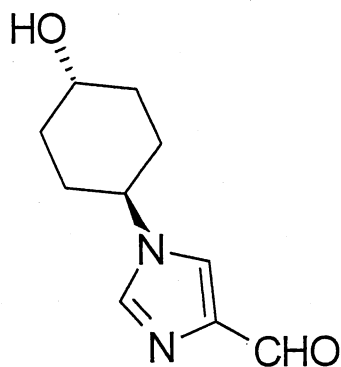
Hợp chất (260mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong toluen (10mL) và metylen clorua (1mL). Dung dịch của natri bicacbonat (210mg, 2,50 mmol) trong nước (8mL), iôt (370mg), và 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (15mg) được bổ sung theo thứ tự này vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước natri thiosulfat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat

khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 2/1-1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (258mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,52 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,16 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,00 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,87 (1H, s).

Bước 3 1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 54]



Hợp chất (540mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong tetrahydrofuran (8mL). Dung dịch của tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1,0M, 2,62mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 8 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel liên kết diol (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 1/1-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (250mg).

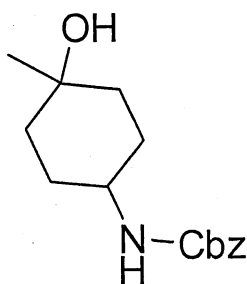
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,11-2,25 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,03 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,87 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 9

1-(4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Benzyl (4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)cacamat

[Công thức 55]

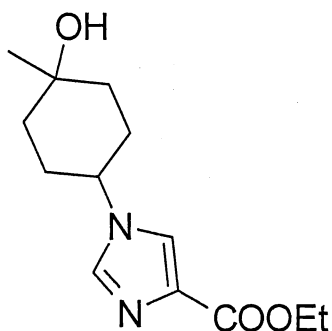


Benzyl (4-oxoxyclohexyl)cacamat (2,00g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL), và xeri clorua (5,98g) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau đó, dung dịch của metyllithi trong dietyl ete (1,6M, 15,2mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-2/1) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề (1,31g, trans:cis = 3:7).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,44-1,67 (6H, m), 1,81 (2H, m), 3,48 (1H, m), 4,65 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,41 (5H, m).

Bước 2 Etyl 1-(4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 56]

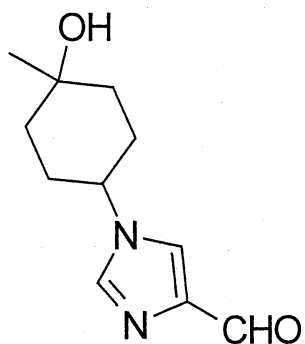


Hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong ethanol (12mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 400mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của 4-amino-1-metylcyclohexanol. Sản phẩm thô này và etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (450mg) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 75⁰C trong thời gian 8 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-etyl axetat) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề (462mg, trans:cis = 1:3).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31 (2,25H, s), 1,34 (0,75H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,70 (2H, m), 1,77-1,96 (4H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 3,93 (0,75H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 4,06 (0,25H, m), 4,12 (0,5H, q, J = 7,0 Hz), 4,36 (1,5H, q, J = 7,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,68 (0,25H, s), 7,70 (0,75H, s).

Bước 3 1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 57]



Lithi nhôm hydrua (92%, 60mg) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (5mL). Dung dịch của hợp chất (455mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ tham chiếu này trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù này nêu trên. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, và nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, muối vô cơ tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong metylen clorua (8mL) và cloroform (4mL), và mangan dioxit (2,00g) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ, muối vô cơ được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-etyl axetat) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề (300mg, trans:cis = 1:3).

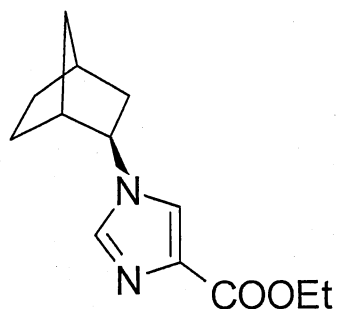
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (2,25H, s), 1,36 (0,75H, s), 1,54-1,73 (2H, m), 1,78-2,00 (4H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 3,97 (0,75H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 4,10 (0,25H, m), 7,66 (1H, s), 7,72 (0,25H, s), 7,75 (0,75H, s), 9,86 (0,75H, s), 9,87 (0,25H, s).

Ví dụ tham chiếu 10

1-[exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Etyl 1-[exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 58]

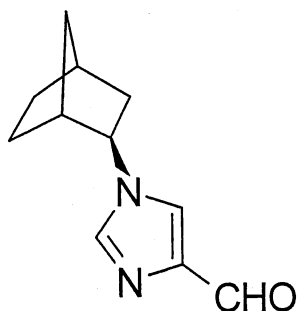


Etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (0,58g) được hòa tan trong exo-2-aminonorbornan (0,46g), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 95/5 và etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,37 (3H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,56-1,65 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,52-2,55 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, s).

Bước 2 1-[exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 59]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g) thu được từ hợp chất (0,50g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

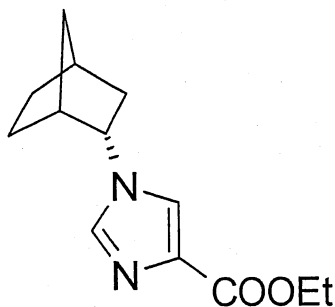
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23-1,41 (3H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,53-2,57 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,69 (1H, s), 9,87 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 11

1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Ethyl 1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 60]

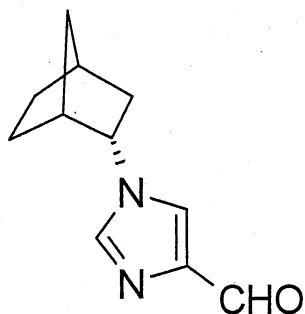


Ethyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (0,58g) và endo-2-aminonorboman hydroclorua (0,61g) được hòa tan trong n-butanol (5,8mL). Sau đó, triethylamin (0,58mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 6,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 50/50-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19-1,71 (7H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,60 (1H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s).

Bước 2 1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 61]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,17g) thu được từ hợp chất (0,42g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

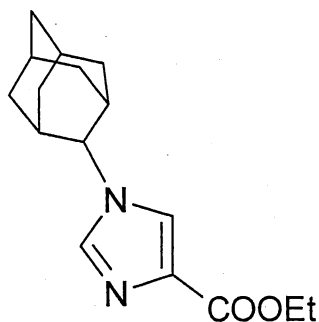
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18-1,25 (1H, m), 1,30-1,37 (1H, m), 1,44-1,73 (5H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,62 (1H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,89 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 12

1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Etyl 1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 62]

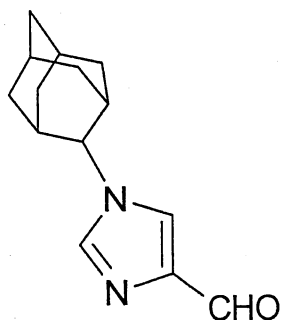


Etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (0,50g), 2-aminoadamantan (0,54g), và n-butanol (2,5mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 13 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 95/5 và etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,24g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,61-2,08 (12H, m), 2,52 (2H, m), 4,20 (1H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s).

Bước 2 1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 63]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g) thu được từ hợp chất (0,37g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

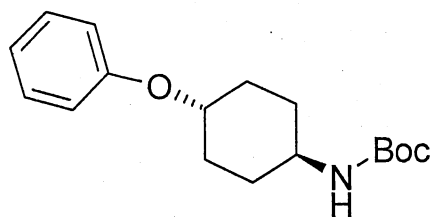
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,49-2,10 (12H, m), 2,53 (2H, m), 4,24 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,80 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 13

1-(trans-4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Tert-butyl (trans-4-phenoxyxyclohexyl)cacbammat

[Công thức 64]

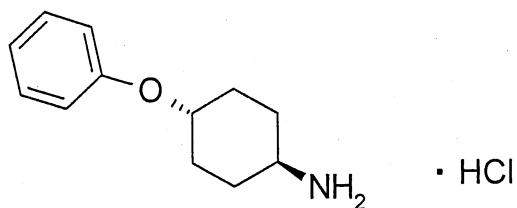


Tert-butyl (cis-4-hydroxycyclohexyl)carbamate (2,00g), phenol (1,14g), và triphenylphosphin (3,17g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40,0mL). Sau đó, diisopropyl azodicarboxylat (6,49mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 63 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/etyl axetat = 90/10) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,80g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,61 (2H, m), 2,05-2,16 (4H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 4,17 (1H, m), 6,81-6,95 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m).

Bước 2 Trans-4-phenoxyxyclohexanamin hydroclorua

[Công thức 65]

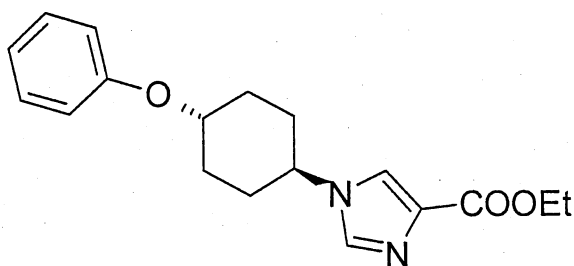


Hợp chất (1,80g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong etyl axetat (18,0mL). Axit clohydric 4M/etyl axetat (18,0mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hexan (18,0mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn kết tủa sau đó được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng dung môi kết hợp của hexan và etyl axetat (50:50) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,01g).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,48-1,61 (4H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,28 (1H, m), 6,87-6,94 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m).

Bước 3 Etyl 1-(trans-4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 66]

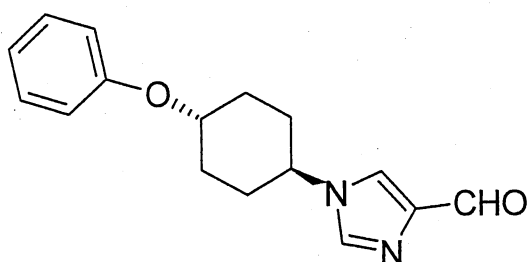


Etyl 3-(dimethylamino)-2-isocyanoacrylat (0,70g) và hợp chất (1,14g) thu được trong Bước 2 của Ví dụ tham chiếu này được hòa tan trong n-butanol (7,0mL). Sau đó, triethylamin (0,70mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 3,25 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 50/50-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,28g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,57-1,71 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,22-2,37 (4H, m), 4,08 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,85-7,00 (3H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,69 (1H, s).

Bước 4 1-(trans-4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 67]



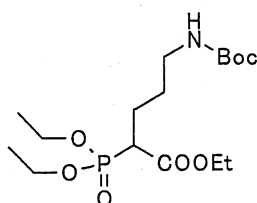
Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g) thu được từ hợp chất (0,28g) thu được trong Bước 3 theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,73 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,24-2,38 (4H, m), 4,11 (1H, m), 4,30 (1H, m), 6,88-7,01 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,71 (1H, s), 9,88 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 14

Etyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(diethoxyphosphoryl)valerat

[Công thức 68]



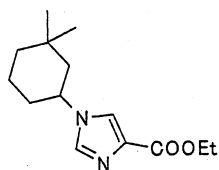
Hợp chất nêu ở tiêu đề (14,1g) được tổng hợp từ trietyl phosphonoaxetat (10g) theo cách tương tự như trong Ví dụ tham chiếu 1.

Ví dụ tham chiếu 15

1-(3,3-dimethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Etyl 1-(3,3-dimethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

[Công thức 69]



Hydroxylamin hydroclorua (8,76g) được hòa tan trong nước (100mL). Dung dịch của natri axetat (17,8g) và 3,3-dimethylxyclohexanon (4,55g) trong

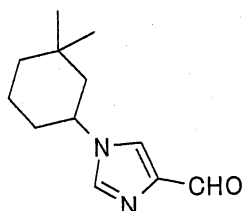
metanol (20mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của 3,3-dimethylxyclohexanon oxim.

Lithi nhôm hydrua (4,11g) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (100mL). Dung dịch của sản phẩm thô của 3,3-dimethylxyclohexanon oxim thu được theo cách như vậy trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào huyền phù nêu trên, và hỗn hợp sau đó được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 10,5 giờ. Natri sulfat decahydrat được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch phản ứng. Sau đó, etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi lọc qua xelit, dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của 3,3-dimethylxyclohexylamin.

Sản phẩm thô này và etyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (3,04g) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 70⁰C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-1/3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,51g).

Bước 2 1-(3,3-dimethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 70]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (1,23g) thu được từ hợp chất (3,51g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

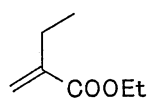
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,92-0,96 (1H, m), 1,03 (6H, s), 1,18-1,26 (1H, m), 1,46-1,68 (3H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,68 (1H, s), 9,86 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 16

Tert-butyl (2-formylbutyl)cacbammat

Bước 1 Etyl 2-metylenbutyrat

[Công thức 71]

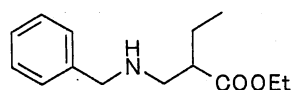


Kali cacbonat (5,5g) được hòa tan trong nước (15mL). Etyl 2-(diethoxyphosphoryl)butyrat (5,0g) và nước formaldehyt 37% (6,2g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 45 phút. Chất hữu cơ được chiết bằng diethyl ete, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,31 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,30-2,36 (2H, m), 4,21 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 5,51-5,52 (1H, m), 6,12-6,14 (1H, m).

Bước 2 Etyl 2-[(benzylamino)metyl]butyrat

[Công thức 72]



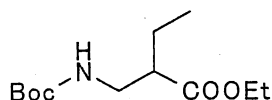
Hợp chất thu được trong Bước 1 được hòa tan trong etanol (7mL). Benzylamin (2,7mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 17 giờ. Dung môi trong

dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/ethyl axetat = 7/3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,34g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,53-1,70 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 11,9, 4,9$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 11,9, 8,8$ Hz), 3,79 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 4,13-4,19 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,29-7,32 (3H, m).

Bước 3 Etyl 2-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}butyrat

[Công thức 73]

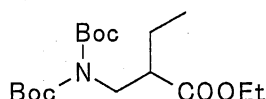


Hợp chất (2,34g) thu được trong Bước 2 được hòa tan trong ethanol (50mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 1,17g) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ trong điều kiện môi trường hydro. Sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (2,6g) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Di-tert-butyl dicacbonat (1,3g) được bổ sung thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất xúc tác được lọc ra, và dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/ethyl axetat = 8/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,97g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,49-1,71 (2H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 4,11-4,20 (3H, m), 4,86 (1H, br s).

Bước 4 Etyl 2-{[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}butyrat

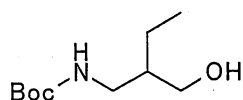
[Công thức 74]



Dung dịch của hợp chất (578mg) thu được trong Bước 3 trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung dung dịch của n-BuLi trong hexan (1,65M, 1,57mL) ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (668mg) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được gia nhiệt dần dần và sau đó được khuấy qua đêm. Nước amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 98/2-90/10) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (684mg).

Bước 5 Tert-butyl [2-(hydroxymetyl)butyl]cacbamat

[Công thức 75]

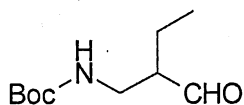


Lithi nhôm hydrua (153mg) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (20mL). Dung dịch của hợp chất thu được trong Bước 4 trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào huyền phù, và hỗn hợp sau đó được khuấy qua đêm. Natri sulfat decahydrat được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch phản ứng. Sau đó, etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy. Sau khi lọc qua xelit, dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-3/7) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (168mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,19-1,37 (2H, m), 1,45 (9H, s), 3,06-3,13 (1H, m), 3,28-3,36 (2H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 4,78 (1H, br s).

Bước 6 Tert-butyl (2-formylbutyl)cacbammat

[Công thức 76]



Oxalyl clorua (141 μ L) được hòa tan trong metylen clorua (1mL). Dung dịch của dimetyl sulfoxit (176 μ L) trong metylen clorua (1mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78 $^{\circ}$ C vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 phút. Dung dịch của hợp chất (168mg) thu được trong Bước 5 trong metylen clorua (2mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78 $^{\circ}$ C, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Trietylamin (695 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được gia nhiệt tới 0 $^{\circ}$ C và sau đó được khuấy qua đêm. Metylen clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-7/3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (113mg).

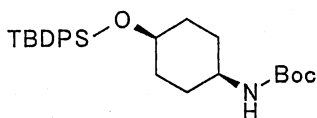
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,02 (3H, t, $J = 7,8$ Hz), 1,42 (9H, s), 1,48-1,54 (1H, m), 1,70-1,81 (1H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 3,27-3,40 (2H, m), 4,82 (1H, br s), 9,68-9,69 (1H, m).

Ví dụ tham chiếu 17

1-(cis-4-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}xyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Tert-butyl (cis-4-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}xyclohexyl)cacbammat

[Công thức 77]

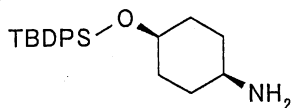


Bổ sung imidazol (756mg) và t-butyldiphenylclosilan (2,86mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch của tert-butyl (cis-4-hydroxyxyclohexyl)cacbammat (2,0g) trong dimetylformamit (40mL), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 24 giờ. Imidazol (226mg) và t-butyldiphenylclosilan (858 μ L) được bổ sung thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 6 ngày. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch natri clorua 10%, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 98/2-9/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,09g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,57-1,71 (8H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 7,34-7,44 (6H, m), 7,64-7,66 (4H, m).

Bước 2 cis-4-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]xyclohexanamin

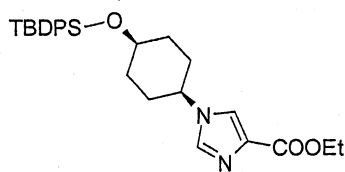
[Công thức 78]



Hợp chất thu được trong Bước 2 được hòa tan trong metylen clorua (25mL). Axit trifloaxetic (5mL) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 45 phút. Axit trifloaxetic (5mL) được bổ sung thêm vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước kali cacbonat, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề (4,17g).

Bước 3 Etyl 1-(cis-4-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]xyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

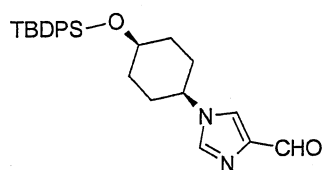
[Công thức 79]



Hợp chất thu được trong Bước 2 và ethyl 3-(dimethylamino)-2-isoxynoacrylat (1,56g) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 33 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 8/2-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (870mg).

Bước 4 1-(cis-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 80]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (307mg) thu được từ hợp chất thu được trong Bước 3 của Ví dụ tham chiếu này theo cách tương tự như trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ tham chiếu 4.

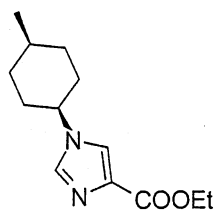
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,11 (9H, s), 1,42-1,49 (2H, m), 1,81-1,93 (4H, m), 2,24-2,32 (2H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 7,37-7,41 (4H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,65-7,67 (5H, m), 7,75 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Ví dụ tham chiếu 18

1-(cis-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

Bước 1 Ethyl 1-(cis-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carboxylat

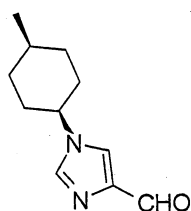
[Công thức 81]



Nước và natri bicacbonat được bổ sung vào cis-4-metylxcyclohexylamin hydroclorua (5,0g), và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất để điều chế dạng tự do của cis-4-metylxcyclohexylamin (770mg). Axit clohydric 5N được bổ sung thêm vào lớp nước thu được ở trên. PoraPak Rxn CX (nhựa trao đổi ion, 30g) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng. Nhựa được rửa bằng nước khử ion hóa, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng dung dịch amoniac/metanol 0,4N. Dịch rửa giải được cô để thu được dạng tự do của cis-4-metylxcyclohexylamin (1,01g). Các dạng tự do tạo ra được kết hợp (1,78g) và được cho phản ứng theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu 4 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,67g).

Bước 2 1-(cis-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt

[Công thức 82]



Lithi nhôm hydrua (0,35g) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (10mL). Dung dịch của hợp chất (1,67g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ tham chiếu này trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào huyền phù nêu trên. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2

giờ và 40 phút, và nước (2mL), nước natri hydroxit 5N (2mL), và nước (6mL) được bổ sung vào hỗn hợp theo thứ tự này trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, natri sulfat khan được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được hòa tan trong metylen clorua (20mL). Mangan dioxit (21,6g) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ và sau đó được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 50/50-20/80) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,79g).

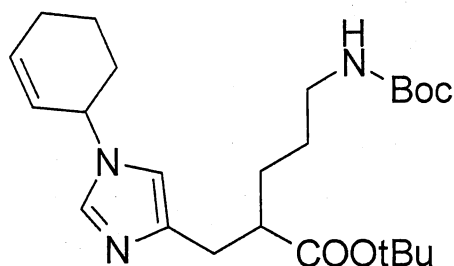
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,45-1,52 (2H, m), 1,64-1,73 (3H, m), 1,85-2,07 (4H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,89 (1H, s).

Ví dụ 1

Axit 5-amino-2-[(1-xyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric

Bước 1 Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-xyclohex-2-en-1-yl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valerat

[Công thức 83]



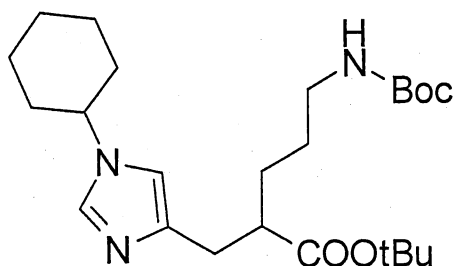
Hợp chất (200mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL), và natri hydrua (63%, 43mg) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và

ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút, 3-bromoxyclohexen (90%, 0,150mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (220mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,39 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,47-2,15 (10H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,85 (1H, m), 3,02-3,18 (2H, m), 4,61 (1H, m), 4,76 (1H, br), 5,70 (1H, m), 6,05 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

Bước 2 Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]valerat

[Công thức 84]

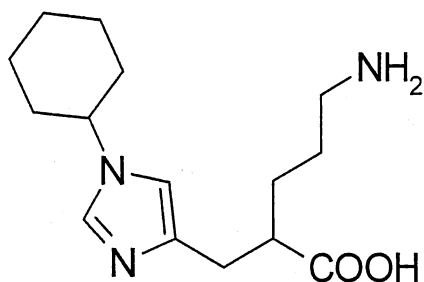


Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 200mg) được tạo huyền phù trong dung dịch của hợp chất (250mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong ethanol (6mL). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua/metanol = 20/1-10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (240mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19-1,36 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,48-1,64 (5H, m), 1,73 (1H, m), 1,88 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,84 (1H, m), 3,05-3,16 (2H, m), 3,81 (1H, m), 4,76 (1H, br), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

Bước 3 Axit 5-amino-2-[(1-xyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric

[Công thức 85]



Hợp chất (100mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này được hòa tan trong tetrahydrofuran (1mL), và axit clohydric 2N (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong nước, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,0mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,23-1,75 (10H, m), 1,87 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 3,95 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,57 (1H, s).

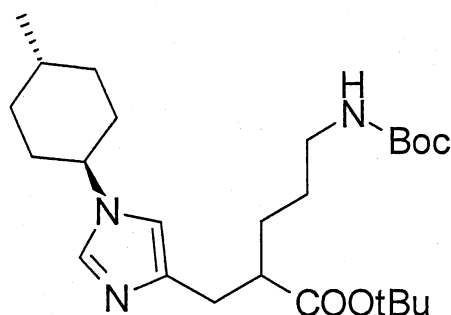
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 302,1845 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; phát hiện: 302,1835.

Ví dụ 2

Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 86]

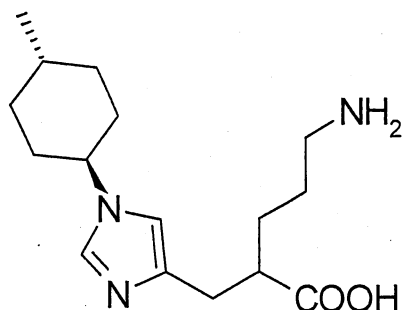


Hợp chất (970mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 1 được hòa tan trong axetonitril (7mL), và lithi clorua (100mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,38mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, dung dịch của hợp chất (350mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 4 trong axetonitril (4mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, nước được bổ sung vào phần cặn còn lại, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong ethanol (10mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 200mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 9 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metanol-metylen clorua/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (435mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,05-1,14 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,41-1,68 (7H, m), 1,44 (9H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,84 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,78 (1H, tt, $J = 11,7, 3,9$ Hz), 4,73 (1H, br), 6,67 (1H, s), 7,40 (1H, s).

Bước 2 Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 87]



Axit clohydric 2N (5mL) được bổ sung vào hợp chất (430mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong nước, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (90mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,38-1,77 (7H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,43-2,57 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,92 (1H, tt, $J = 11,7, 3,5$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,54 (1H, s).

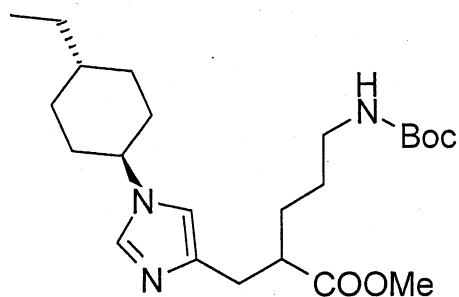
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294,2182 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 294,2183.

Ví dụ 3

Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-etylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 Metyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-etylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 88]

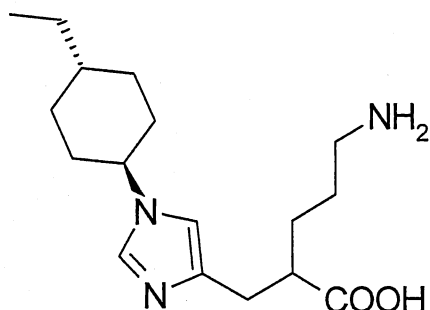


Hợp chất (100mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 5 và hợp chất (267mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 3 được tạo huyền phù trong xyclohexan (5mL). Dung dịch của piperidin (0,048mL) và axit propionic (0,036mL) trong xyclohexan (2mL) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 10 giờ. Sau khi làm lạnh, nước kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong metanol (8mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 200mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (185mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,06 (2H, m), 1,15-1,68 (9H, m), 1,44 (9H, s), 1,93 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,71 (1H, dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz), 2,80 (1H, m), 2,89 (1H, dd, $J = 13,7, 7,8$ Hz), 3,03-3,17 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,81 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 4,76 (1H, br), 6,68 (1H, s), 7,47 (1H, s).

Bước 2 Axit 5-amino-2-{{[1-(trans-4-ethylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 89]



Axit clohydric 5N (4mL) được bổ sung vào hợp chất (180mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (53mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,10 (2H, m), 1,17-1,33 (3H, m), 1,42-1,75 (6H, m), 1,91 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 2,79-2,95 (3H, m), 3,93 (1H, tt, J = 12,1, 3,5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,56 (1H, s).

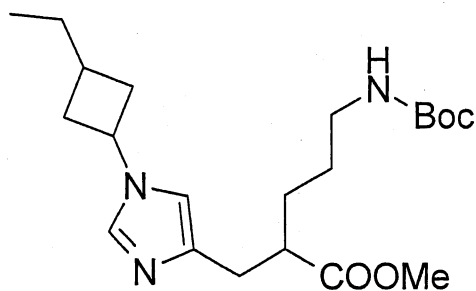
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với C₁₇H₃₀N₃O₂: 308,2338 [M + H]⁺; phát hiện: 308,2338.

Ví dụ 4

Axit 5-amino-2-{{[1-(3-ethylxyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 Metyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{{[1-(3-ethylxyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 90]

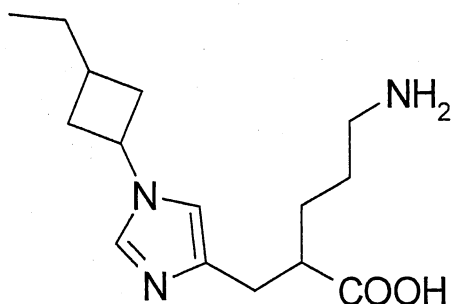


Hợp chất (115mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 6 và hợp chất (355mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 3 được tạo huyền phù trong xyclohexan (6mL). Dung dịch của piperidin (0,064mL) và axit propionic (0,048mL) trong xyclohexan (3mL) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 14 giờ. Sau khi làm lạnh, nước kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong etanol (5mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 200mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (190mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,90 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,70 (6H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,94-2,04 (0,5H, m), 2,18-2,30 (1,5H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,64 (3H, s), 4,34 (0,5H, tt, $J = 9,3, 7,8$ Hz), 4,58 (0,5H, tt, $J = 7,8, 7,3$ Hz), 4,79 (1H, br), 6,68 (0,5H, s), 6,73 (0,5H, s), 7,39 (0,5H, s), 7,42 (0,5H, s).

Bước 2 Axit 5-amino-2-{{[1-(3-ethylxyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 91]



Axit clohydric 5N (4mL) được bổ sung vào hợp chất (185mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng metanol, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (51mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1).

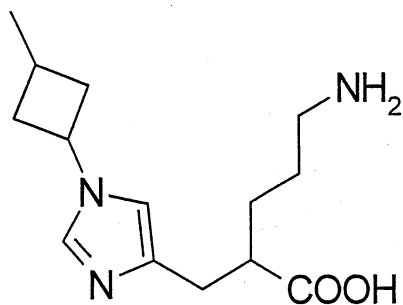
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,87 (1,5H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,91 (1,5H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,45-1,73 (6H, m), 1,85-2,06 (1H, m), 2,17-2,29 (1,5H, m), 2,41-2,64 (4H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,47 (0,5H, tt, $J = 9,4, 7,8$ Hz), 4,72 (0,5H, tt, $J = 8,2, 7,8$ Hz), 6,97 (0,5H, s), 7,03 (0,5H, s), 7,53 (0,5H, s), 7,56 (0,5H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 280,2025 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 280,2015.

Ví dụ 5

Axit 5-amino-2-{{[1-(3-methylxyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 92]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (2,0mg, hỗn hợp đồng phân không đối quang, trans:cis = 1:1) thu được từ hợp chất (10mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 7 theo cách tương tự như trong Ví dụ 4.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,15 (1,5H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,24 (1,5H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,44-1,72 (4H, m), 1,85-1,96 (1H, m), 2,10-2,22 (1,5H, m), 2,41-2,63 (4,5H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 4,45 (0,5H, tt, $J = 9,4, 7,4$ Hz), 4,79 (0,5H, tt, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 6,98 (0,5H, s), 7,02 (0,5H, s), 7,54 (0,5H, s), 7,57 (0,5H, s).

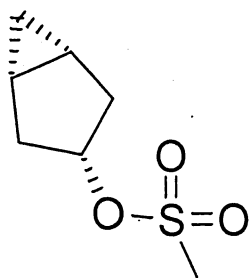
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 266,1869 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 266,1874.

Ví dụ 6

Axit (2R,3R)-5-amino-2-((1R,3S,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-4-ylmethyl)valeric

Bước 1 (1R,3r,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl metansulfonat

[Công thức 93]

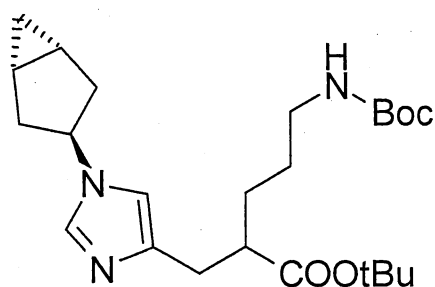


Triethylamin (1,70mL) và metansulfonyl clorua (0,94mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của (1R,3r,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-ol (1,00g) trong metylen clorua (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 4/1-2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,34g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,44 (1H, m), 0,54 (1H, m), 1,35 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,96 (3H, s), 5,19 (1H, m).

Bước 2 Tert-butyl (2RS)-2-({1-[(1R,3s,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]valerat

[Công thức 94]



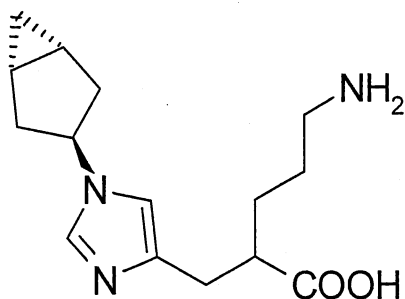
Hợp chất (250mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4mL), và xesi cacbonat (690mg) và hợp chất (250mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 9 giờ, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen

clorua-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (55mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,26 (1H, dt, $J = 5,7, 3,9$ Hz), 0,47 (1H, td, $J = 7,8, 5,7$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,35-2,07 (8H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 4,03 (1H, tt, $J = 10,2, 7,4$ Hz), 4,75 (1H, br), 6,65 (1H, s), 7,37 (1H, s).

Bước 3 Axit (2RS)-5-amino-2-({1-[(1R,3s,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}methyl)valeric

[Công thức 95]



Hợp chất (55mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này được hòa tan trong metylen clorua (2mL). Axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Sau đó, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Toluene được bổ sung vào phần cặn còn lại, và dung môi lại được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Trifloaxetat thô tạo ra được hòa tan trong nước, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng metanol, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,34 (1H, dt, $J = 5,4, 3,9$ Hz), 0,45 (1H, td, $J = 7,4, 5,4$ Hz), 1,38-1,45 (2H, m), 1,46-1,71 (4H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,23-2,30 (2H,

m), 2,44-2,57 (2H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,21 (1H, tt, $J = 10,2, 7,4$ Hz), 6,92 (1H, s), 7,50 (1H, s).

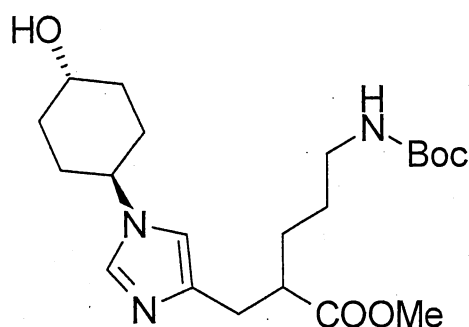
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $C_{15}H_{23}N_3NaO_2$: 300,1688 $[M + Na]^+$; phát hiện: 300,1679.

Ví dụ 7

Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric

Bước 1 Metyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat

[Công thức 96]



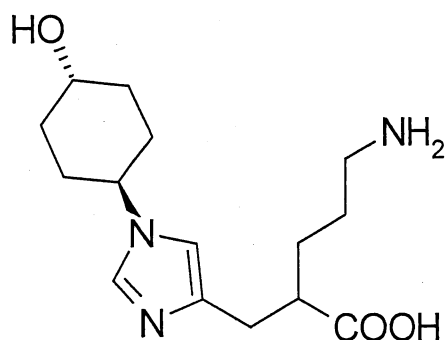
Hợp chất (185mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 8 và hợp chất (524mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 3 được tạo huyền phù trong cyclohexan (6mL). Dung dịch của piperidin (0,094mL) và axit propionic (0,071mL) trong cyclohexan (2mL) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm lạnh, nước kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong metanol (6mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 200mg) được bổ

sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 9/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (326mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-1,88 (8H, m), 1,43 (9H, s), 2,08-2,16 (4H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 14,6, 6,3$ Hz), 2,80 (1H, m), 2,89 (1H, dd, $J = 14,6, 8,3$ Hz), 3,03-3,15 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,73 (1H, br), 6,67 (1H, s), 7,47 (1H, s).

Bước 2 Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 97]



Axit clohydric 5N (5mL) được bổ sung vào hợp chất (246mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (74mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,39-1,87 (8H, m), 2,01-2,13 (4H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,64 (1H, m), 4,09 (1H, m), 7,10 (1H, s), 8,01 (1H, s).

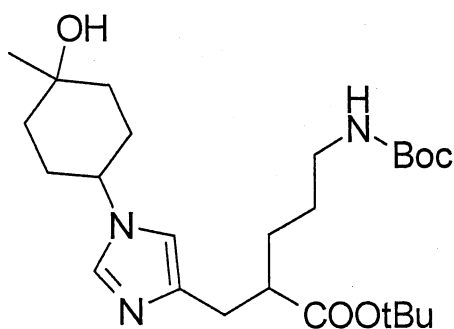
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 296,1974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 296,1975.

Ví dụ 8

Axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric

Bước 1 Tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat

[Công thức 98]



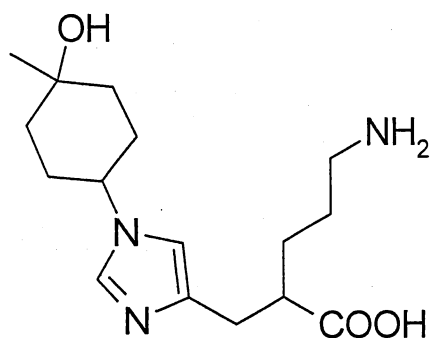
Hợp chất (796mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 1 được hòa tan trong axetonitril (6mL), và lithi clorua (111mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,34mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, dung dịch của hợp chất (300mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 9 trong axetonitril (4mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, nước được bổ sung vào phần cặn còn lại, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi

được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong ethanol (10mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 150mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 9 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 2/1-1/3) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề (431mg, trans:cis = 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (2,25H, s), 1,33 (0,75H, s), 1,38 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,47-1,69 (6H, m), 1,75-1,90 (4H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,81 (0,75H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 3,93 (0,25H, m), 4,74 (1H, br), 6,70 (0,25H, s), 6,72 (0,75H, s), 7,44 (0,25H, s), 7,45 (0,75H, s).

Bước 2 Axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 99]



Axit clohydric 2N (5mL) được bổ sung vào hợp chất (306mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 3 giờ và ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong nước, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được

rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề (50mg, trans:cis = 1:3).

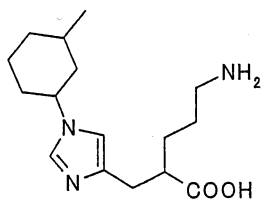
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (2,25H, s), 1,31 (0,75H, s), 1,47-1,90 (10H, m), 1,97-2,11 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,97 (0,75H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 4,04 (0,25H, m), 6,97 (0,25H, s), 6,99 (0,75H, s), 7,63 (0,25H, s), 7,64 (0,75H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 310,2131 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 310,2123.

Ví dụ 9

Axit 5-amino-2- $\{[1-(3\text{-methylxyclohexyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}4\text{-yl]methyl}\}$ valeric

[Công thức 100]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (10mg) thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ 6 sử dụng 3-methylxyclohexanol (1,84g) thay cho (1R,3R,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-ol.

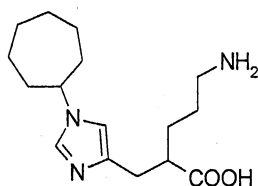
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,05 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,32-1,40 (1H, m), 1,47-1,55 (1H, m), 1,55-1,76 (7H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,90-2,05 (3H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 4,24 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294,21815 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 294,21898.

Ví dụ 10

Axit 5-amino-2-[(1-cycloheptyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]valeric

[Công thức 101]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) thu được theo cách tương tự như trong các Bước 1 và 3 của Ví dụ 1 sử dụng bromoxycloheptan (890mg) thay cho 3-bromoxyclohexen.

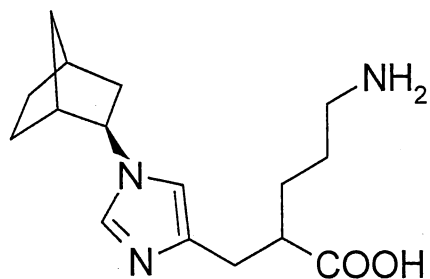
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,46-1,74 (10H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 4,16 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294,21815 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 294,21863.

Ví dụ 11

Axit 5-amino-2-({1-[exo-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}methyl)valeric

[Công thức 102]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g) thu được từ hợp chất (0,21g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 10 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3.

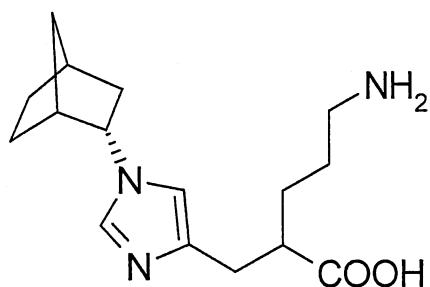
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,21-1,37 (3H, m), 1,46-1,71 (7H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,45-2,57 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292,20250 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 292,20319.

Ví dụ 12

Axit 5-amino-2-({1-[endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric

[Công thức 103]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g) thu được từ hợp chất (0,17g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 11 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3.

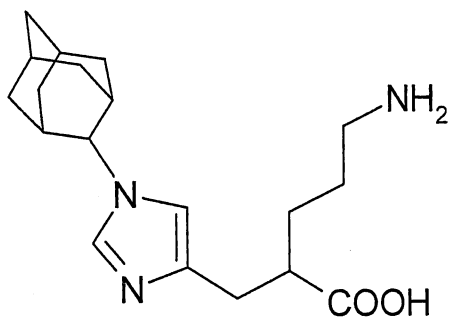
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,15-1,23 (1H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,55-1,71 (6H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,33-2,37 (1H, m), 2,46-2,59 (3H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292,20250 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 292,20252.

Ví dụ 13

Axit 2-[(1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-5-aminovaleric

[Công thức 104]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g) thu được từ hợp chất (0,15g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 12 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3.

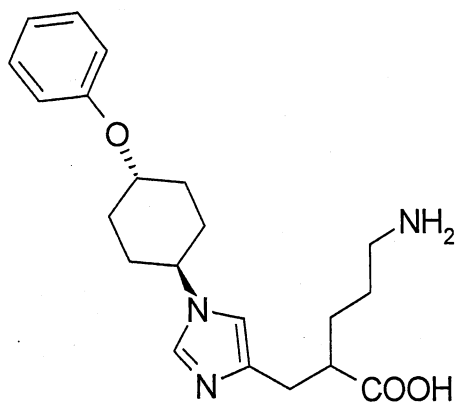
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,48-1,57 (1H, m), 1,58-1,72 (5H, m), 1,77-1,86 (5H, m), 1,92-1,99 (3H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,48-2,61 (4H, m), 2,85-2,95 (3H, m), 4,17 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,65 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: 332,23380 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 332,23325.

Ví dụ 14

Axit 5-amino-2-{[1-(trans-4-phenoxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 105]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (7mg) thu được từ hợp chất (0,07g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 13 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,47-1,73 (6H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,21-2,28 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 2,84-2,95 (3H, m), 4,09 (1H, m), 4,36 (1H, m), 6,88-6,95 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,23-7,28 (2H, m), 7,59 (1H, s).

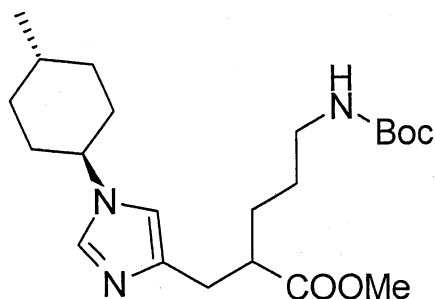
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$: 372,22872 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 372,22850.

Ví dụ 15

Axit (2R)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valeric và axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valeric

Bước 1 Metyl 5- $[(\text{tert-butoxycarbonyl})amino]-2-\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valerat

[Công thức 106]



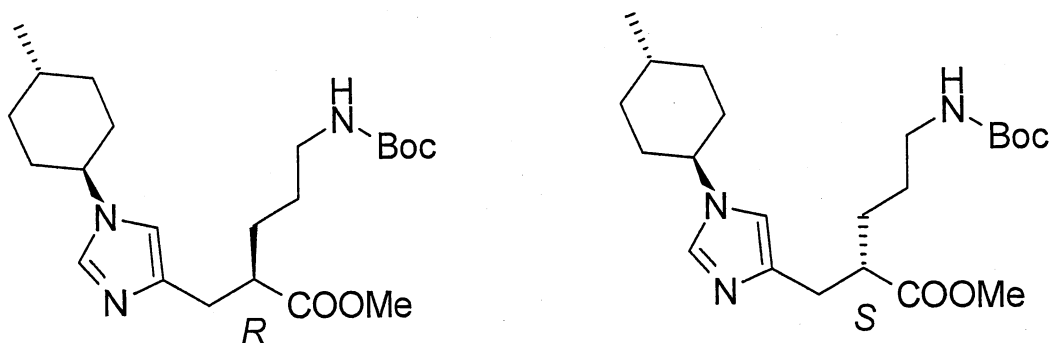
Hợp chất (300mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 4 và hợp chất (860mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 3 được tạo huyền phù trong xyclohexan (10mL). Dung dịch của piperidin (0,154mL) và axit propionic (0,116mL) trong xyclohexan (10mL) được bổ sung vào huyền phù, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 48 giờ. Sau khi làm lạnh, nước kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được

chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong etanol (12mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 250mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 2/1-1/3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (562mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,02-1,15 (2H, m), 1,34-1,69 (7H, m), 1,43 (9H, s), 1,80-1,87 (2H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 13,7, 6,3$ Hz), 2,79 (1H, m), 2,88 (1H, dd, $J = 13,7, 7,4$ Hz), 3,03-3,13 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,79 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 4,76 (1H, br), 6,67 (1H, s), 7,47 (1H, s).

Bước 2 Metyl (2R)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valerat và metyl (2S)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valerat

[Công thức 107]



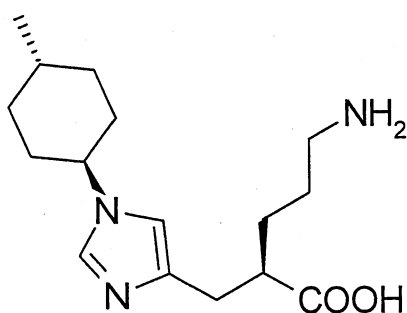
Hợp chất (40mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được hòa tan trong hexan (1,5mL) và etanol (0,5mL) và được tách quang bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng cột bán điều chế CHIRALPAK IA (2,0cm $\times$ 25,0cm). Tốc độ

dòng: 15mL/phút, dung môi rửa giải: hexan/etanol = 75/25, bước sóng phát hiện: 220nm.

Dung môi của dịch rửa giải chứa hợp chất có hoạt tính quang được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để lần lượt thu được mỗi một chất đồng phân đối ảnh (15mg). Cả hai chất đồng phân đối ảnh được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao phân tích là các hợp chất tinh khiết quang. Cột: CHIRALPAK IA (0,46 cm×25,0 cm), tốc độ dòng: 1mL/phút, dung môi rửa giải: hexan/etanol = 80/20<thể tích/thể tích>, bước sóng phát hiện: 220nm, thời gian duy trì: methyl (2R)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} valerat (7,2 phút), methyl (2S)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} valerat (11,2 phút).

Bước 3 Axit (2R)-5-amino-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} valeric

[Công thức 108]

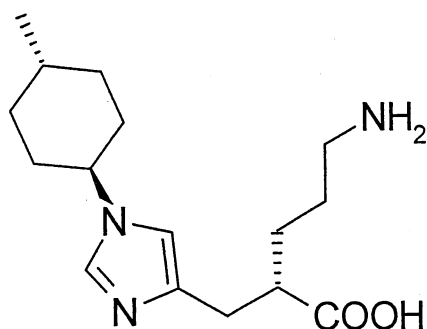


Axit clohydric 5N (2mL) được bổ sung vào methyl (2R)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl} valerat (15,0mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp.

Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,2mg).

Bước 4 Axit (2S)-5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 109]



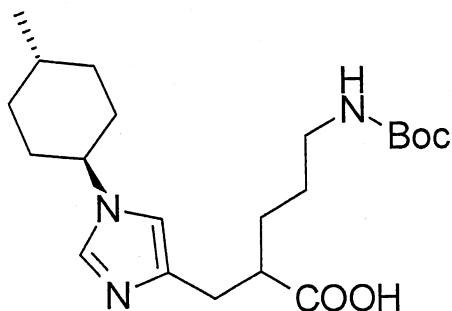
Axit clohydric 5N (2mL) được bổ sung vào metyl (2S)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat (15,0mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 (200mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng amoniac nước (4%, 80mL). Dịch rửa giải được cô, và sản phẩm thô được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,8mg).

Ví dụ 16

Benzyl 5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat hydroclorua

Bước 1 Axit 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 110]

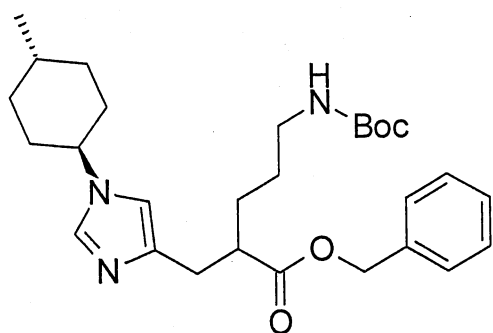


Hợp chất (7,00g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ 15 được hòa tan trong dung môi kết hợp của tetrahydrofuran (70mL) và nước (14mL). Lithi hydroxit monohydrat (1,26g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 2N (8,6mL), và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Metylen clorua được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

MS (ESI) m/z 394 ($M + H$)⁺.

Bước 2 Benzyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 111]



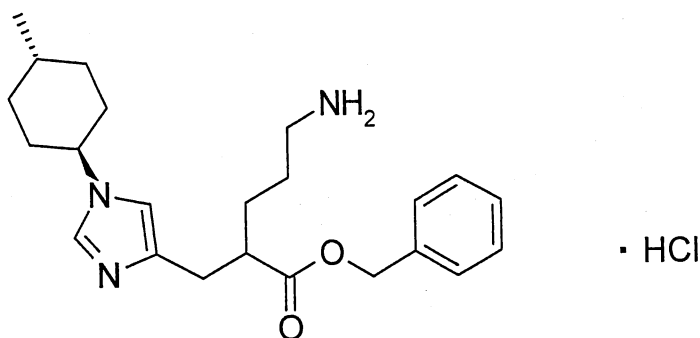
Axit 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được hòa tan trong metylen clorua (150mL). Rượu benzylic (8,85mL), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (4,95g), và 4-dimetylaminopyridin (3,15g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ. Chất hữu cơ được chiết bằng metylen clorua và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,45g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,01-1,13 (2H, m), 1,38-1,72 (16H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,71 (1H, dd, $J = 14,1, 5,9$ Hz), 2,80-2,87 (1H, m), 2,91 (1H, dd, $J = 14,1, 7,8$ Hz), 3,07 (2H, br s), 3,68-3,76 (1H, m), 4,68 (1H, br s), 5,10 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,29-7,40 (6H, m).

MS (ESI) m/z 484 ($M + H$) $^+$

Bước 3 Benzyl 5-amino-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat hydroclorua

[Công thức 112]



Benzyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat thu được trong Bước 2 của Ví dụ này được hòa tan trong 1,4-dioxan (40mL). Dung dịch của axit clohydric 4N trong 1,4-dioxan

(40mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 24 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề (8,04g).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,97 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,11-1,22 (2H, m), 1,43-1,54 (1H, m), 1,62-1,89 (8H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 4,10 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 7,28-7,37 (6H, m), 8,82 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

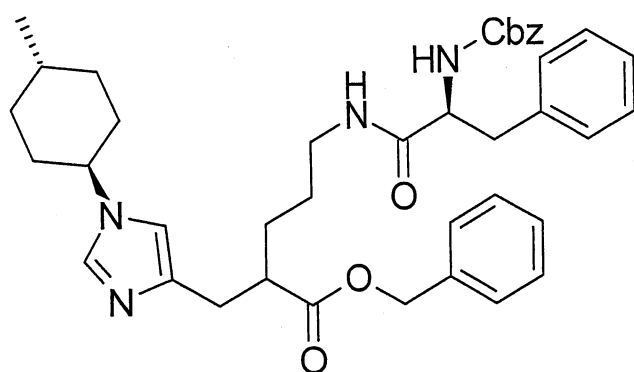
MS (ESI) m/z 384 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Ví dụ 17

Axit 2-{[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-(L-phenylalanyl-amino)valeric

Bước 1 Benzyl 5-({N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-phenylalanyl}amino)-2-{[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 113]



Hợp chất (200mg) thu được trong Ví dụ 16 được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (6mL). N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-phenylalanin (197mg), 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholin clorua hydrat (DMT-MM, 90%, 182mg), và trietylamin (135 μ l) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào

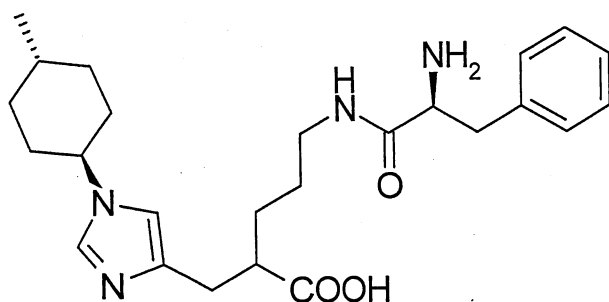
dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 ngày. Ethyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được rửa ba lần bằng dung dịch natri clorua 10% và sau đó được rửa bằng nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ tạo ra được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 1/1-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (254mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,07 (2H, q, $J = 12,9$ Hz), 1,43-1,55 (7H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 1,97-1,99 (2H, m), 2,67-2,88 (3H, m), 3,08-3,15 (3H, m), 3,68-3,70 (0,5H, m), 4,40-4,41 (0,5H, m), 5,05-5,10 (4H, m), 5,60-5,63 (1H, m), 6,54-6,56 (2H, m), 7,16-7,21 (4H, m), 7,29-7,52 (7H, m).

MS (ESI) m/z 665 ($M + H$) $^+$.

Bước 2 Axit 2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-(L-phenylalanyl-amino)valeric

[Công thức 114]



Hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được hòa tan trong ethanol (8mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 85mg) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn

còn lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (128mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,07-1,14 (2H, m), 1,41-1,44 (2H, m), 1,59-1,72 (5H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,71-2,80 (4H, m), 3,23-3,25 (3H, m), 3,62-3,65 (1H, m), 3,82-3,83 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,23-7,30 (5H, m).

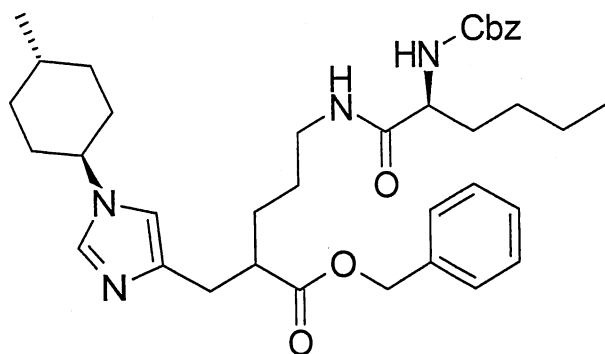
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$: 441,28656 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 441,28690.

Ví dụ 18

Axit 2- $\{[1-(\text{trans-4-methylcyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]metyl\}$ -5-(L-norleuxylamino)valeric

Bước 1 Benzyl 5- $\{[N-[(\text{benzyloxy})\text{carbonyl}]-\text{L-norleuxyl}]amino\}$ -2- $\{[1-(\text{trans-4-methylcyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]metyl\}$ valerat

[Công thức 115]

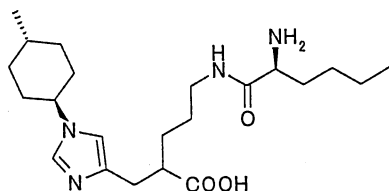


Hợp chất nêu ở tiêu đề (244mg) thu được từ hợp chất (200mg) thu được trong Ví dụ 16 và N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-norleuxin (174mg) theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ 17.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,83-0,88 (3H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,02-1,12 (2H, m), 1,23-1,74 (12H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,73-2,95 (3H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,09-5,11 (4H, m), 5,55-5,58 (1H, m), 6,55 (0,5H, s), 6,57 (0,5H, s), 6,84-6,93 (1H, m), 7,36-7,30 (9H, m), 7,51 (1H, s).

Bước 2 Axit 2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-(L-norleuxylamino)valeric

[Công thức 116]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (124mg) thu được từ hợp chất (244mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 2 của Ví dụ 17.

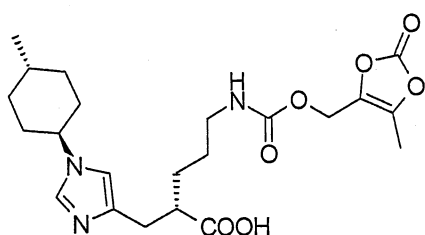
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,84-0,89 (3H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,04-1,14 (2H, m), 1,26-1,68 (13H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 2,85 (1H, dd, $J = 14,5, 7,4$ Hz), 3,11-3,27 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,52 (1H, s), 8,03 (1H, br s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3$: 407,30221 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 407,30257.

Ví dụ 19

Axit (2S)-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-({[(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl}amino)valeric

[Công thức 117]



Hợp chất (200mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 được hòa tan trong dung môi kết hợp của N,N-dimetylformamit (2mL) và nước (1mL). Hợp chất (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl 4-nitrophenyl cacbonat (336mg) (J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, p. 480) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 ngày. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn còn lại sau đó được cho tiến hành sắc ký lớp mỏng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,08-1,18 (2H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,55-1,78 (5H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,70-2,84 (3H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,79 (2H, s), 5,18 (1H, br s), 6,78 (1H, s), 7,74 (1H, s).

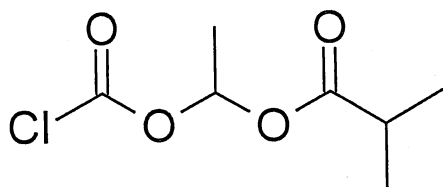
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7$: 450,22402 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 450,22369.

Ví dụ 20

Axit (2S)-5-({[1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-{{[1-(trans-4-metylxclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 1-[(clocarbonyl)oxy]etyl 2-metylpropionat

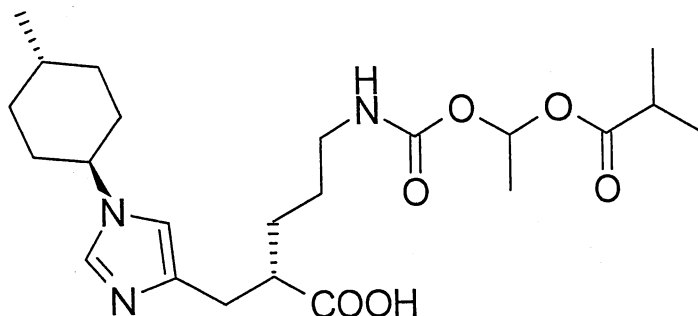
[Công thức 118]



1-[[1-(etylthio)carbonyl]oxy}etyl 2-metylpropionat (WO2005/66122) (412mg) được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C . Sulfuryl clorua (157 μl) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 45 phút. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 2 Axit (2S)-5-([1-(Isobutyryloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-[1-(trans-4-metylxclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 119]



Hợp chất (500mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 được hòa tan trong dung môi kết hợp của N,N-dimetylformamit (6mL) và nước (2mL). Dung dịch của hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong metylen clorua (1mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 ngày. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và chất hữu cơ được chiết ba lần bằng dung môi kết hợp etyl axetat-metanol (95:5). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat-metylen clorua/metanol = 95/5), và chất

rắn tạo ra được rửa thêm bằng nước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề mong muốn (97mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,07-1,13 (2H, m), 1,16 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,41-1,49 (5H, m), 1,57-1,78 (5H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,53 (1H, tt, $J = 7,0, 7,0$ Hz), 2,70-2,85 (3H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,96 (1H, br s), 6,76-6,80 (2H, m), 7,71 (1H, s).

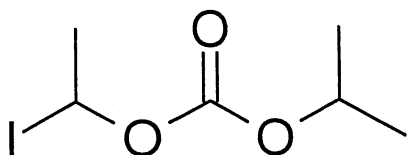
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 452,27606 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; phát hiện: 452,27610.

Ví dụ 21

1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl (2S)-5-({[1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat

Bước 1 1-iodoethyl isopropyl cacbonat

[Công thức 120]

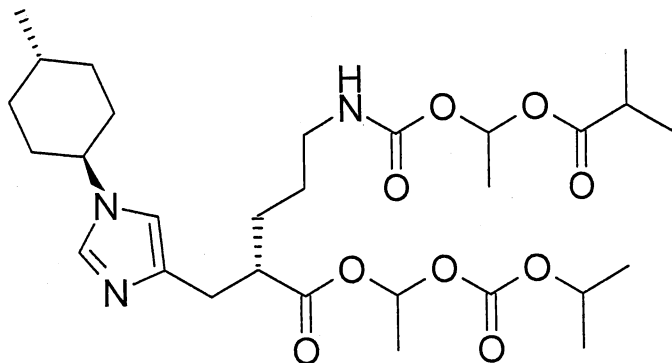


Natri iodua (2,10g) và 18-crown-6 (185mg) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của 1-cloethyl isopropyl cacbonat (1,00g) trong toluen (30mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Ethyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước natri thiosulfat 5% theo thứ tự này và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề (1,51g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,95 (1H, tt, $J = 6,3, 6,3$ Hz), 6,76 (1H, q, $J = 5,9$ Hz).

Bước 2 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl (2S)-5-({[1-(isobutyryloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl} valerat

[Công thức 121]



Hợp chất (97mg) thu được trong Ví dụ 20 được hòa tan trong dung môi kết hợp của tetrahydrofuran (1mL) và nước (1mL). Natri bicacbonat (18mg) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3mL), và hợp chất (74mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Ba ngày sau, hợp chất (25mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này và natri bicacbonat (6mg) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy thêm trong thời gian 20 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn còn lại sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat-metylen clorua/metanol = 90/10). Sản phẩm thô tạo ra lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (43mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,05-1,17 (8H, m), 1,30-1,32 (6H, m), 1,42-1,69 (13H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,68-2,96 (3H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 4,85-4,92 (1H, m),

5,23 (0,5H, br s), 5,31 (0,5H, br s), 6,68-6,73 (2H, m), 6,79 (1H, q, $J = 5,5$ Hz), 7,45 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, s).

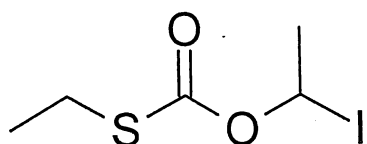
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $C_{29}H_{48}N_3O_9$: 582,33905 $[M + H]^+$; phát hiện: 582,33901.

Ví dụ 22

Axit (2S)-5-({[1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-{{1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 S-etyl O-(1-iodoetyl) thiocacbonat

[Công thức 122]

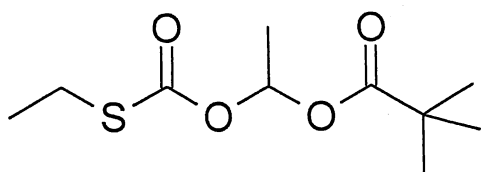


O-(1-cloetyl) S-etyl thiocacbonat (Synthesis, 1986, Vol. 8, p. 627) (5,0g) được hòa tan trong toluen (100mL). Natri iodua (11,6g) và 18-crown-6 (2,35g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được rửa hai lần bằng nước natri thiosulfat 5%. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,18 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,84-2,91 (2H, m), 6,89 (1H, q, $J = 6,3$ Hz).

Bước 2 1-{{[(etylthio)carbonyl]oxy}etyl pivalat

[Công thức 123]

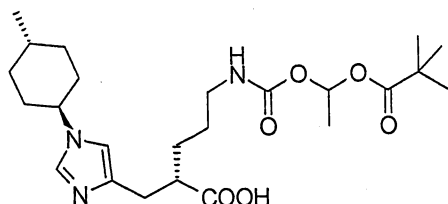


Axit pivalic (3,02g) được hòa tan trong dung môi kết hợp của metylen clorua (100mL) và nước (50mL). Tetrabutylamoni bisulfat (10,0g) và natri bicacbonat (4,97g) được bổ sung theo thứ tự này trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch của hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong metylen clorua (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 ngày. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/etyl axetat = 95/5) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,62g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,50 (3H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,84-2,90 (2H, m), 6,92 (1H, q, $J = 5,5$ Hz).

Bước 3 Axit (2S)-5-([1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxy]carbonyl}amino)-2-[[1-(trans-4-metylxclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 124]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (267mg) thu được từ hợp chất thu được trong Bước 2 của Ví dụ này và hợp chất (500mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 theo cách tương tự như trong các Bước 1 và 2 của Ví dụ 20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,11-1,19 (11H, m), 1,43-1,76 (10H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 5,38 (1H, br s), 6,75 (1H, q, $J = 5,4$ Hz), 7,07 (1H, s), 8,79 (1H, s).

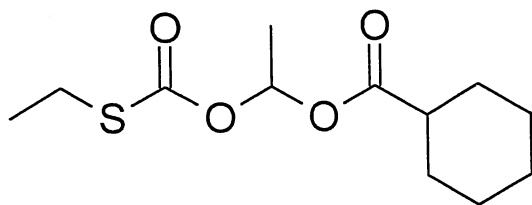
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$: 466,29171 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 466,29083.

Ví dụ 23

Axit (2S)-5-[(1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 1-{[(etylthio)carbonyl]oxy}etyl xyclohexancarboxylat

[Công thức 125]

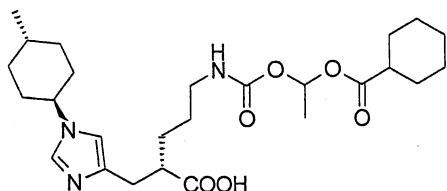


Hợp chất nêu ở tiêu đề (1,62g) thu được từ O-(1-ethoxy) S-etyl thiocacbonat (4,0g) và axit xyclohexancarboxylic (3,04g) theo cách tương tự như trong các Bước 1 và 2 của Ví dụ 22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,28 (3H, m), 1,31 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,49 (3H, d, $J = 5,5$ Hz), 1,60-1,66 (1H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,37-2,27 (1H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 6,94 (1H, q, $J = 5,5$ Hz).

Bước 2 Axit (2S)-5-[(1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxy}carbonyl)amino]-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 126]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (318mg) thu được từ hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ này và hợp chất (400mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 theo cách tương tự như trong các Bước 1 và 2 của Ví dụ 20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,07-1,31 (5H, m), 1,39-1,47 (7H, m), 1,57-1,78 (8H, m), 1,84-1,92 (4H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,28 (1H, tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz), 2,68-2,84 (3H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,86 (1H, tt, $J = 12,1, 3,7$ Hz), 4,95 (1H, br s), 6,76 (1H, s), 6,78 (1H, q, $J = 5,7$ Hz), 7,63 (1H, s)

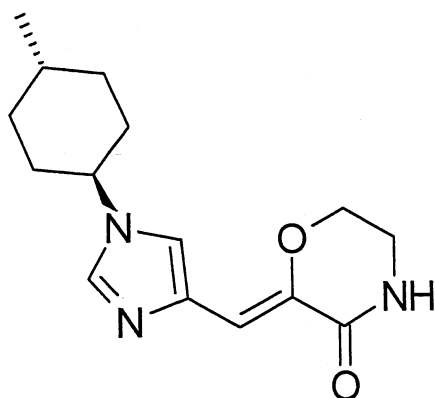
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$: 492,30736 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 492,30677.

Ví dụ 24

Axit 2-(2-aminoetoxy)-3-[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

Bước 1 (2Z)-2-{{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metylen}morpholin-3-on

[Công thức 127]

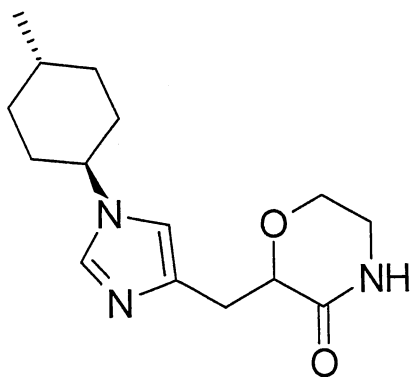


Dung dịch của lithi bis(trimetylsilyl)amit trong hexan (1,02M, 3,00mL) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của tert-butyl 3-oxomorpholin-4-carboxylat (859mg) trong tetrahydrofuran (8mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch của hợp chất (400mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 4 trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch phản ứng này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong thời gian 14 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (330mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,08 (2H, m), 1,43 (1H, m), 1,67 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,09 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,85 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 4,24 (2H, m), 6,10 (1H, br), 6,93 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,58 (1H, s).

Bước 2 2-{[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}morpholin-3-on

[Công thức 128]

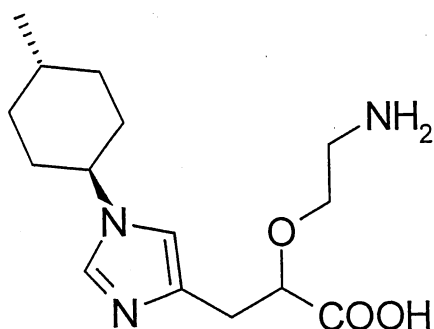


Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 300mg) được tạo huyền phù trong dung dịch của hợp chất (330mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong etanol (8mL). Huyền phù được khuấy trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua/metanol = 20/1-10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (325mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,09 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,09 (2H, m), 3,02 (1H, dd, $J = 15,2, 9,0$ Hz), 3,25-3,32 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,80 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 4,03 (1H, m), 4,47 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 6,31 (1H, br), 6,80 (1H, s), 7,45 (1H, s).

Bước 3 Axit 2-(2-aminoetoxy)-3-[1-(trans-4-metylxclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

[Công thức 129]



Axit clohydric đậm đặc (7mL) được bổ sung vào hợp chất (300mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Sau đó, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (154mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,15 (2H, m), 1,47 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,83-3,07 (4H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 3,90-4,01 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,58 (1H, s).

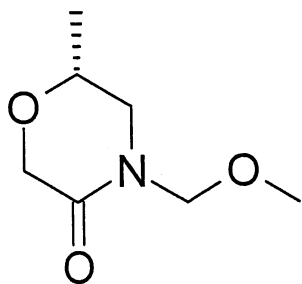
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 296,1974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 296,1962.

Ví dụ 25

Axit 2-[(1R)-2-amino-1-metyloxy]-3-[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

Bước 1 (6R)-4-(metoxymetyl)-6-metylmorpholin-3-on

[Công thức 130]



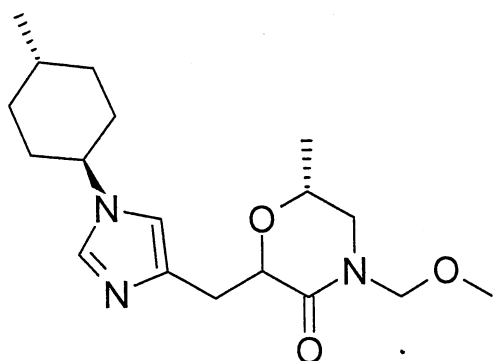
Dung dịch của (6R)-6-metylmorpholin-3-on (EP350002) (12,1g) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt trong thời gian 30 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào natri hydrua (63%, 4,4g, 116 mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút và sau đó được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung dịch của clometyl methyl ete (10mL) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp trong thời gian 30 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lượng nước phân chia thích hợp được bổ sung vào

hỗn hợp, tiếp theo bằng cách chiết vài lần bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/ethyl axetat = 40/60) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,86g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,22-3,34 (5H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,19 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 9,8$ Hz).

Bước 2 (6R)-4-(metoxymetyl)-6-metyl-2-{[1-(trans-4-metylxclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}morpholin-3-on

[Công thức 131]



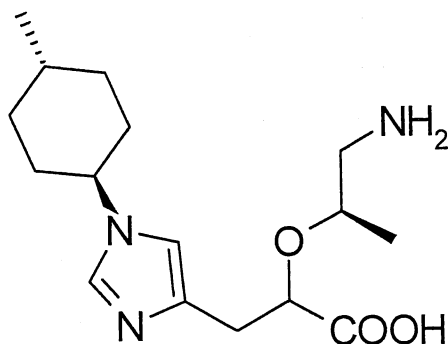
Diisopropylamin (1,05mL) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL). Dung dịch của n-butyllithi trong hexan (1,57M, 4,50mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau đó, dung dịch của hợp chất (1,16g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, dung dịch của hợp chất (1,00g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 4 trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C . Sau

khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 14 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua/metanol = 10/1). Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong metylen clorua (10mL). Triethylamin (1,45mL) và metansulfonyl clorua (0,40mL) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL). 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,90mL) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được hòa tan trong etanol (10mL), và chất xúc tác paladi-carbon 10% (hydrat hóa, 300mg) được tạo huyền phù trong dung dịch. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (945mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,15 (2H, m), 1,23 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,71 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,97 (1H, dd, $J = 15,2, 7,0$ Hz), 3,14 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,23-3,38 (2H, m), 3,91-3,99 (2H, m), 4,43 (1H, dd, $J = 7,4, 3,5$ Hz), 4,69 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,96 (1H, s), 7,58 (1H, s).

Bước 3 Axit 2-[(1R)-2-amino-1-metyloxy]-3-[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

[Công thức 132]



Axit clohydric đậm đặc (4mL) được bổ sung vào hợp chất (100mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Sau đó, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong nước, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng nước, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (35mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,93 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,16 (2H, m), 1,48 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,77 (1H, dd, $J = 14,6, 9,8$ Hz), 2,95 (1H, m), 3,08 (1H, dd, $J = 14,6, 3,4$ Hz), 3,55 (1H, m), 3,96 (1H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 3,4$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,59 (1H, s).

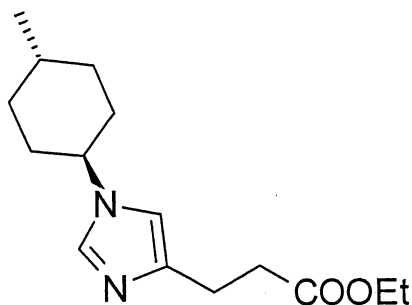
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 310,2131 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 310,2131.

Ví dụ 26

Axit 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-3-[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

Bước 1 Etyl 3-[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionat

[Công thức 133]

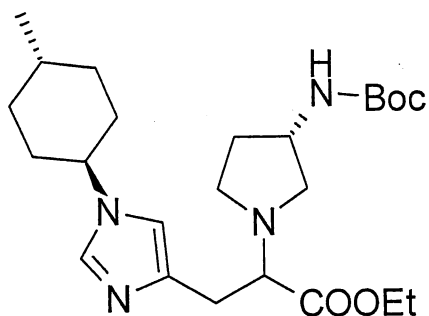


Etyl diethylphosphonoacetat (1,89g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL), và natri hydrua (63%, 321mg) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, dung dịch của hợp chất (1,20g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 4 trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được hòa tan trong etanol (20mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 500mg) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 5 giờ trong điều kiện môi trường hydro tại áp suất thường. Sau khi lọc qua xelit, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel NH (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/1-1/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,06mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03-1,15 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (1H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,79 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, s), 7,42 (1H, s).

Bước 2 Ethyl 2-{(3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-3-[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionat

[Công thức 134]

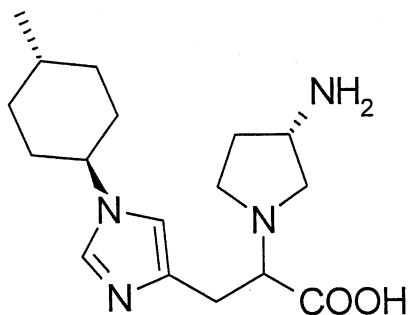


Dung dịch của lithi bis(trimetylsilyl)amit trong hexan (1,02M, 2,00mL) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất (400mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong tetrahydrofuran (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Clotrimetylsilan (0,27mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, huyền phù của N-bromosuccinimide (380mg) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, sự tiêu thụ chất phản ứng được xác định, và dung dịch của tert-butyl (3S)-pyrrolidin-3-ylcacbamate (563mg) trong tetrahydrofuran (3mL) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 2 giờ, và diisopropyletylamin (0,79mL) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/1-etyl axetat-metylen clorua/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (269mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,05-1,14 (2H, m), 1,18 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (1,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,39-1,70 (13H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,57-2,76 (2H, m), 2,85-3,05 (4H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,79 (1H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 4,06-4,22 (3H, m), 5,01 (0,5H, br), 5,18 (0,5H, br), 6,71 (1H, s), 7,43 (1H, s).

Bước 3 Axit 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-3-[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic

[Công thức 135]



Axit clohydric đậm đặc (5mL) được bổ sung vào hợp chất (160mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 10 giờ. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, hydroclorua thô tạo ra được hòa tan trong metanol, và DOWEX 50WX8-200 được bổ sung vào hỗn hợp. Nhựa được rửa bằng metanol, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng nước amoniac 4%. Dịch rửa giải được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (111mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,99 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,12-1,25 (2H, m), 1,51 (1H, m), 1,69-1,92 (5H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 2,91-3,14 (3H, m), 3,19 (0,5H, m), 3,27 (0,5H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,00 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 7,08 (1H, s), 7,70 (0,5H, s), 7,72 (0,5H, s).

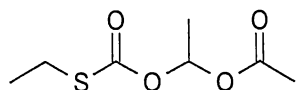
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$: 321,2291 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 321,2283.

Ví dụ 27

Axit (2S)-5-{-[(1-axetoxyetoxy)carbonyl]amino}-2-{-[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 1-{-[(etylthio)carbonyl]oxy}etyl axetat

[Công thức 136]

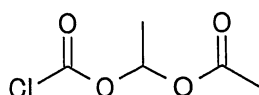


Axit axetic (1,69mL) được hòa tan trong dung môi kết hợp của metylen clorua (100mL) và nước (50mL). Tetrabutyl amoni bisulfat (10,0g) và natri bicacbonat (4,97g) được bổ sung theo thứ tự này trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ 22 được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/etyl axetat = 95/5) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,67g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,51 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,09 (3H, s), 2,81-2,95 (2H, m), 6,94 (1H, q, $J = 5,9$ Hz).

Bước 2 1-[(clocarbonyl)oxy]etyl axetat

[Công thức 137]

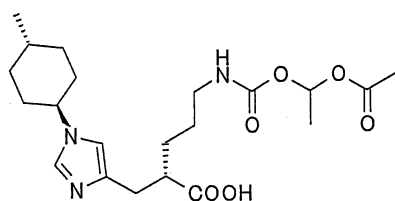


Hợp chất (394mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C . Sulfuryl clorua (175 μL) được bổ sung vào hỗn hợp, và

hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 30 phút. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề.

Bước 3 Axit (2S)-5-{-[(1-axetoxyetoxy)carbonyl]amino}-2-{-[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 138]



Hợp chất (400mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 được hòa tan trong dung môi kết hợp của axetonitril (12mL) và nước (3mL). Dung dịch của hợp chất thu được trong Bước 2 của Ví dụ này trong metylen clorua (1mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat-metylen clorua/metanol = 90/10). Chất rắn tạo ra được hòa tan trong dung môi kết hợp etyl axetat-axeton. Chất không hòa tan được lọc ra, và dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (185mg).

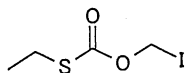
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,09-1,21 (2H, m), 1,45 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,52-1,75 (6H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,13-2,19 (2H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 5,31 (1H, br s), 6,77-6,81 (1H, m), 6,99 (1H, s), 8,97 (1H, s).

Ví dụ 28

Axit (2S)-2-{-[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-{-[[(2-metylpropanoyl)oxy]metoxy}carbonyl]amino}valeric

Bước 1 S-ethyl O-(iodometyl) thiocacbonat

[Công thức 139]

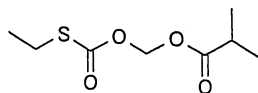


Natri iodua (29,1g) và 18-crown-6 (5,1g) được bổ sung vào dung dịch của O-(clometyl) S-ethyl thiocacbonat (10g) trong toluen (100mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Vì các nguyên liệu khởi đầu vẫn còn, nên natri iodua (29,1g) và 18-crown-6 (5,1g) được bổ sung thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ và sau đó ở nhiệt độ 100⁰C trong thời gian 5 giờ. Etyl axetat (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và lớp hữu cơ được tách bằng cách rửa bằng nước natri thiosulfat 20%. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào lớp nước để chiết lại. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn còn lại được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12,1g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,93 (2H, q, J = 7,4 Hz), 5,99 (2H, s).

Bước 2 {[(etylsulfanyl)carbonyl]oxy}metyl 2-metylpropanoat

[Công thức 140]



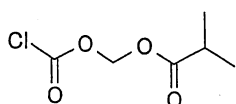
Tetrabutyl amoni bisulfat (11,0g) và natri bicacbonat (5,5g) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào axit isobutyric (2,9mL) được hòa tan trong dung môi kết hợp của metylen clorua và nước (1:2, 120mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 10 phút. Dung dịch của hợp chất (4,0g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong metylen clorua (10mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp được

khuấy qua đêm. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước sau đó được tiến hành chiết thêm vài lần bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/ethyl axetat = 95/5) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,8g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,57-2,64 (1H, m), 2,90 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 5,81 (2H, s).

Bước 3 [(clocarbonyl)oxy]metyl 2-metylpropanoat

[Công thức 141]



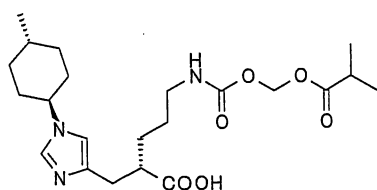
Hợp chất (400mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C . Sulfuryl clorua ($159\mu\text{L}$) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong thời gian 20 phút trong bể nước đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn còn lại được làm khô để thu được sản phẩm thô của hợp chất nêu ở tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 5,83 (2H, s).

Bước 4

Axit (2S)-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-5-[(2-metylpropanoyl)oxy]metoxy}carbonyl)amino]valeric

[Công thức 142]



Hợp chất (400mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 được hòa tan trong dung môi kết hợp của axetonitril và nước (1/1, 12mL). Triethylamin (367 μ L) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch nêu trên. Dung dịch của hợp chất thu được trong Bước 3 của Ví dụ này trong axetonitril (3,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày đêm. Dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và nước sau đó được bổ sung vào phần cặn còn lại, tiếp theo bằng cách chiết vài lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: metylen clorua-metylen clorua/metanol = 85/15) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (178mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,07-1,17 (2H, m), 1,18 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,40-1,51 (2H, m), 1,57-1,81 (5H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,14 (1H, br s), 5,71 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,66 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

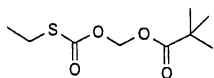
HRMS (ESI) m/z được tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$: 438,26041 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 438,26052.

Ví dụ 29

Axit (2S)-5-[[[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]metyloxy}carbonyl]amino]-2-[[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

Bước 1 {[(etylsulfanyl)carbonyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

[Công thức 143]



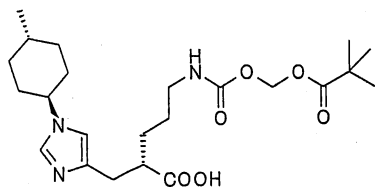
Tetrabutyl amoni bisulfat (11,0g) và natri bicacbonat (6,8g) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào axit pivalic (4,2g) được hòa tan trong dung môi kết hợp của metylen clorua và nước (1/2, 120mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 10 phút. Dung dịch của hợp chất (5,0g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ 28 trong metylen clorua (10mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 ngày đêm. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước sau đó được tiến hành chiết thêm vài lần bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi sau đó được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Vì chất rắn được kết lắng, nên chất rắn được tạo huyền phù trong diethyl ete và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan-hexan/etyl axetat = 98/2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,6g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (9H, s), 1,33 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,89 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 5,81 (2H, s).

Bước 2

Axit (2S)-5-[($\{[(2,2\text{-dimetylpropanoyl})\text{oxy}]\text{metyloxy}\}$ carbonyl)amino]-2- $\{[1\text{-}(\text{trans-4-metylcyclohexyl})\text{-1H-imidazol-4-yl}]\text{metyl}\}$ valeric

[Công thức 144]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (297mg) thu được từ hợp chất (437mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này và hợp chất (400mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 theo cách tương tự như trong các Bước 3 và 4 của Ví dụ 28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,07-1,17 (2H, m), 1,21 (9H, s), 1,41-1,50 (2H, m), 1,58-1,78 (5H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,13 (1H, br s), 5,71 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,67 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

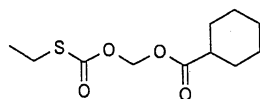
HRMS (ESI) m/z được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 452,27606 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 452,27619.

Ví dụ 30

Axit (2S)-5-[[{[(Xyclohexylcarbonyl)oxy]metoxy}carbonyl]amino]-2-[[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

Bước 1 {[(ethylsulfanyl)carbonyl]oxy}metyl xyclohexancarboxylat

[Công thức 145]

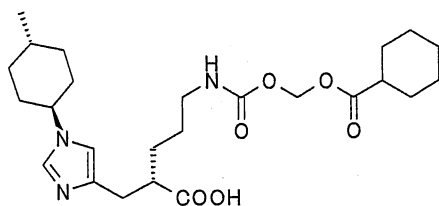


Hợp chất nêu ở tiêu đề (4,1g) thu được từ axit xyclohexancarboxylic (5,2g) và hợp chất (5,0g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ 28 theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ 29.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,31 (3H, m), 1,33 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,40-1,50 (2H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,36 (1H, tt, $J = 11,3, 3,5$ Hz), 2,89 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 5,80 (2H, s).

Bước 2 Axit (2S)-5-[[{[(xyclohexylcarbonyl)oxy]metoxy}carbonyl]amino]-2-[[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

[Công thức 146]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (281mg) thu được là chất rắn màu trắng từ hợp chất (489mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này và hợp chất (400mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 theo cách tương tự như trong các Bước 3 và 4 của Ví dụ 28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,07-1,18 (2H, m), 1,19-1,33 (3H, m), 1,39-1,50 (4H, m), 1,58-1,78 (8H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,35 (1H, tt, $J = 11,3, 3,9$ Hz), 2,67-2,74 (1H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,87 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,17 (1H, br s), 5,71 (2H, s), 6,76 (1H, s), 7,68 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

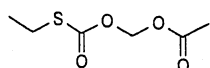
HRMS (ESI) m/z được tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$: 478,29171 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 478,29145.

Ví dụ 31

Axit (2S)-5-({[(Axetyloxy)metoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric

Bước 1 {[(ethylsulfanyl)carbonyl]oxy}metyl axetat

[Công thức 147]



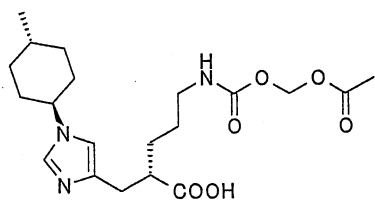
Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,86g) thu được từ axit axetic (0,78g) và hợp chất (1,6g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ 28 theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ 29.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,14 (3H, s), 2,91 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 5,81 (2H, s).

Bước 2

Axit (2S)-5-({[(axetyloxy)methoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric

[Công thức 148]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (201mg) thu được từ hợp chất (177mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này và hợp chất (200mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 theo cách tương tự như trong các Bước 3 và 4 của Ví dụ 28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,07-1,18 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,59-1,80 (5H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,68-2,75 (1H, m), 2,77-2,92 (2H, m), 3,18-3,23 (2H, m), 3,88 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,26-5,30 (1H, br m), 5,70 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,78 (1H, s).

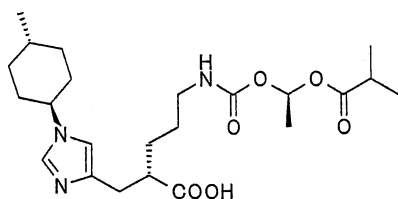
LRMS (ESI) m/z 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI) m/z được tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$: 410,22911 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 410,22892.

Ví dụ 32

Axit (2S)-5-({[(1R)-1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric

[Công thức 149]



Dung dịch của (1R)-1-({[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy]carbonyl}oxy)ethyl 2-metylpropionat (0,70g) trong axetonitril (12,55mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (0,75g) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 trong nước (3,13mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp, và lớp hữu cơ được tách và được làm khô trên magie sulfat khan. Hexan được bổ sung vào hỗn hợp, và chất rắn kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g). Các điều kiện phân tích: Daicel Chiralpak (nhãn hiệu đăng ký) AD-H, 4,6mm×250mm (5μm), dung môi rửa giải: hexan/isopropanol (chứa axit trifloaxetic 0,5% thể tích và diethylamin 0,5% thể tích) = 85/15 (1mL/phút). Thời gian duy trì: 9,4 phút (chất đồng phân A; không được quan sát thấy), 11,4 phút (chất đồng phân B; không được quan sát thấy), 13,6 phút (hợp chất nêu ở tiêu đề), 15,8 phút (chất đồng phân C; không được quan sát thấy).

MS (FAB) m/z 452 [M + H]⁺.

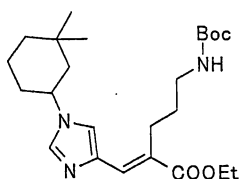
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với C₂₃H₃₈N₃O₆: 452,27606 [M + H]⁺; phát hiện: 452,27582.

Ví dụ 33

Axit 5-amino-2-{{[1-(3,3-dimetylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 Etyl (2E)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{{[1-(3,3-dimetylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metylen}valerat

[Công thức 150]

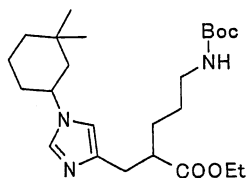


Lithi clorua (61mg) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của hợp chất (553mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 14 trong tetrahydrofuran (15mL), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút. 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (217 μ L) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. Hợp chất (250mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 15 được bổ sung thêm vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp sau đó được khuấy qua đêm. Nước amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/7-1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (347mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, s), 1,18-1,24 (1H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,45-1,63 (16H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,95 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 4,05-4,12 (1H, m), 7,04 (1H, br s), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,58 (1H, s).

Bước 2 Etyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[[1-(3,3-dimethylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valerat

[Công thức 151]

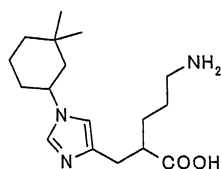


Hợp chất (347mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được hòa tan trong etanol (10mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 170mg) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ trong điều kiện môi trường hydro. Chất xúc tác được lọc ra, và dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 1/1-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (337mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,99 (6H, s), 1,14-1,22 (4H, m), 1,41-1,77 (19H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 13,9, 6,5$ Hz), 2,73-2,80 (1H, m), 2,88 (1H, dd, $J = 13,7, 7,4$ Hz), 3,04-3,15 (2H, m), 4,00 (1H, tt, $J = 12,1, 3,8$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,73 (1H, br s), 6,67 (0H, s), 7,41 (1H, s).

Bước 3 Axit 5-amino-2-{{1-(3,3-dimethylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl}methyl}valeric

[Công thức 152]



Axit clohydric 5N (10mL) được bổ sung vào hợp chất thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau khi để làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được hòa tan trong nước khử ion hóa. PoraPak Rxn CX (nhựa trao đổi ion, 2,5g) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Nhựa được rửa bằng nước khử ion hóa, tiếp theo bằng cách rửa giải bằng dung dịch amoniac 2,8%/metanol (dung dịch của nước amoniac 28% được pha loãng 10 lần bằng metanol). Dịch rửa giải được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (158mg).

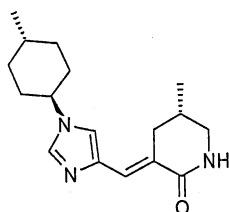
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,99 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,21-1,28 (1H, m), 1,40-1,44 (1H, m), 1,50-1,78 (9H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,84-2,94 (2,33H, m), 3,55 (0,66H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,13-4,20 (1H, m), 6,94 (0,66H, s), 6,96 (0,33H, s), 7,58 (0,66H, s), 7,62 (0,33H, s).

Ví dụ 34

Axit (2R,4S)-5-amino-4-metyl-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric và axit (2S,4S)-5-amino-4-metyl-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 (3E,5S)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metylen}piperidin-2-on

[Công thức 153]

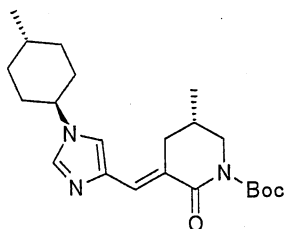


Benzyl (5S)-5-metyl-2-oxopiperidin-1-carboxylat (Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410) (1,0g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20mL). Lithi hexametyldisilazit (LHMDS, dung dịch tetrahydrofuran 1N, 4,04mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó, dung dịch của hợp chất (519mg) thu được trong Bước 3 của Ví dụ tham chiếu 4 trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat-etyl axetat/metanol = 92/8) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (612mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,17 (2H, m), 1,42-1,52 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,07-2,14 (3H, m), 2,47 (1H, ddd, $J = 16,5, 11,1, 2,5$ Hz), 3,06-3,12 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,88 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 5,78 (1H, br s), 7,12 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,59 (1H, s).

Bước 2 Tert-butyl (3E,5S)-5-metyl-3- $\{[1-(\text{trans-4-metylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}] \text{metylen}\}$ -2-oxopiperidin-1-carboxylat

[Công thức 154]

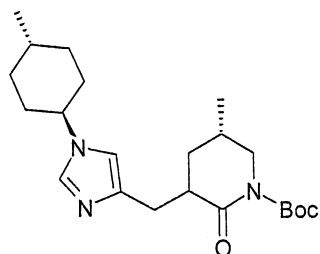


Dung dịch 1,57M của n-buLi trong hexan (1,49mL) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất (612mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này trong tetrahydrofuran (18mL), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 45 phút. Sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (605mg) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được gia nhiệt dần dần và sau đó được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-3/7) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (833mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,11-1,18 (2H, m), 1,42-1,52 (1H, m), 1,55 (9H, s), 1,63-1,73 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,44 (1H, ddd, $J = 16,8, 11,0, 2,3$ Hz), 3,21 (1H, dd, $J = 12,5, 10,2$ Hz), 3,41-3,47 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,68 (1H, s).

Bước 3 Tert-butyl (5S)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat

[Công thức 155]

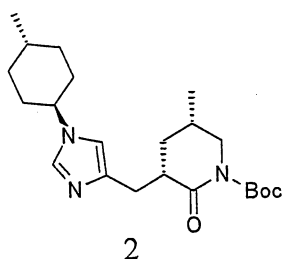
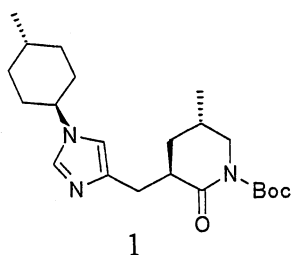


Hợp chất (830mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này được hòa tan trong ethanol (25mL). Chất xúc tác paladi-cacbon 10% (hydrat hóa, 207mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 13 giờ trong điều kiện môi trường hydro. Chất xúc tác được lọc ra, và dung môi ở phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (788mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,96 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,99 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,03-1,23 (3H, m), 1,40-1,48 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,53 (3H, s), 1,55-1,68 (3H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 1,96-2,10 (3H, m), 2,60-2,91 (2H, m), 3,04-3,20 (2H, m), 3,65-3,97 (2H, m), 6,73 (0,7H, s), 6,76 (0,3H, s), 7,41 (1,0H, s).

Bước 4 Tert-butyl (3R,5S)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat và tert-butyl (3S,5S)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat

[Công thức 156]

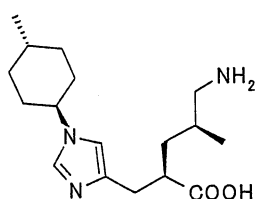


Hợp chất (788mg) thu được trong Bước 3 của Ví dụ này được tách theo kiểu đồng phân không đối quang bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng cột bán điều chế CHIRALPAK AD-H (2,0cm × 25,0cm). Tốc độ dòng: 10mL/phút, dung môi rửa giải: hexan/isopropanol = 88/12, bước sóng phát hiện: 210nm. Nhiệt độ cột: 25°C.

Dung môi trong các dung dịch đã tách được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để lần lượt thu được cả hai dạng đồng phân không đối quang, dạng ((3R,5S): 72mg và dạng (3S,5S): 371mg). Cả hai chất đồng phân không đối quang được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao phân tích là dạng tinh khiết quang. Cột: CHIRALPAK AD (0,46cm×15,0cm), tốc độ dòng: 1,3mL/phút, dung môi rửa giải: hexan/isopropanol = 80/20-20/80, bước sóng phát hiện: 210nm, thời gian duy trì: dạng (3R,5S) (4,6 min.), dạng (3S,5S) (5,2 phút).

Bước 5 Axit (2R,4S)-5-amino-4-metyl-2-{{[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 157]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg) thu được từ tert-butyl (3R,5S)-5-metyl-3-{{[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat (72mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

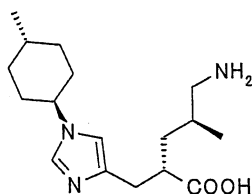
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,75 (3H, m), 1,81-1,92 (3H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 14,2, 6,3 Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J

= 12,7, 6,3 Hz), 2,92-2,85 (2H, m), 3,93 (1H, tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $C_{17}H_{29}N_3NaO_2$: 330,21575 $[M + H]^+$; phát hiện: 330,21629.

Bước 6 Axit (2S,4S)-5-amino-4-metyl-2- $\{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl\}$ valeric

[Công thức 158]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (212mg) thu được từ tert-butyl (3S,5S)-5-metyl-3- $\{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl\}$ -2-oxopiperidin-1-carboxylat (371mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

1H -NMR (CD_3OD) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,98 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,22-1,29 (1H, m), 1,43-1,51 (1H, m), 1,64-1,85 (6H, m), 2,01-2,05 (2H, m), 2,53 (1H, dd, $J = 13,9, 6,6$ Hz), 2,55-2,61 (1H, m), 2,77 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 13,9, 7,1$ Hz), 3,93 (1H, tt, $J = 12,0, 3,9$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,54 (1H, s).

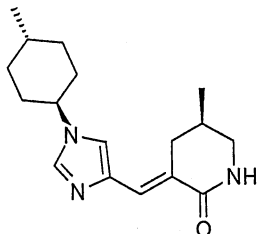
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $C_{17}H_{30}N_3O_2$: 308,23380 $[M + H]^+$; phát hiện: 308,23370.

Ví dụ 35

Axit (2R,4R)-5-amino-4-metyl-2- $\{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl\}$ valeric và axit (2S,4R)-5-amino-4-metyl-2- $\{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl\}$ valeric

Bước 1 (3E,5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metylen}-piperidin-2-on

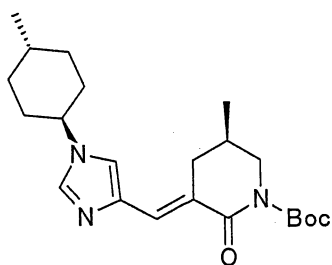
[Công thức 159]



Benzyl (5R)-5-metyl-2-oxopiperidin-1-carboxylat (Org. Lett, 2009, Vol. 11, p. 5410) (772mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL). Lithi hexametyldisilazit (LHMDS, dung dịch tetrahydrofuran 1N, 3,12mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch của 1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt (600mg) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Nước amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat-etyl axetat/metanol = 92/8) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (500mg).

Bước 2 Tert-butyl (3E,5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metylen}-2-oxopiperidin-1-carboxylat

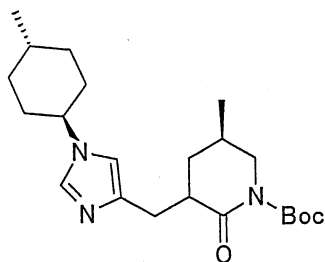
[Công thức 160]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (492mg) thu được từ hợp chất (500mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 2 của Ví dụ 34.

Bước 3 Tert-butyl (5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat

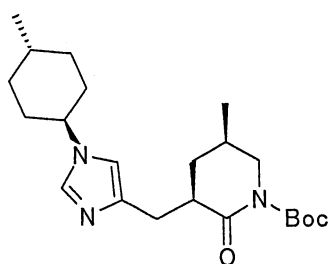
[Công thức 161]



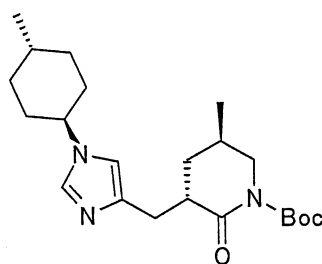
Hợp chất nêu ở tiêu đề (460mg) thu được từ hợp chất (490mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 34.

Bước 4 Tert-butyl (3R,5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat và tert-butyl (3S,5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat

[Công thức 162]



đỉnh 1



đỉnh 2

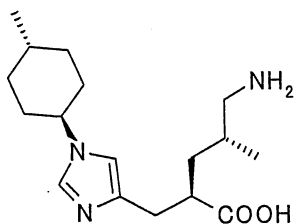
Hợp chất (460mg) thu được trong Bước 3 của Ví dụ này được tách theo kiểu đồng phân không đối quang bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng cột bán điều chế CHIRALPAK AD-H (2,0cm × 25,0cm). Tốc độ dòng: 10mL/phút,

dung môi rửa giải: hexan/isopropanol = 90/10, bước sóng phát hiện: 210nm.
Nhiệt độ cột: 25°C.

Dung môi trong các dung dịch đã tách được chung cất trong điều kiện áp suất giảm để lần lượt thu được cả hai dạng đồng phân không đối quang, dạng ((3R,5R): 298mg và dạng (3S,5R): 109mg). Cả hai dạng đồng phân không đối quang được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao phân tích là dạng tinh khiết quang. Cột: CHIRALPAK AD (0,46cm × 15,0cm), tốc độ dòng: 1mL/phút, dung môi rửa giải: hexan/isopropanol = 80/20, bước sóng phát hiện: 210nm, thời gian duy trì: dạng (3R,5R) (5,8 phút), dạng (3S,5R) (7,6 phút).

Bước 5 Axit (2R,4R)-5-amino-4-metyl-2-[[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

[Công thức 163]

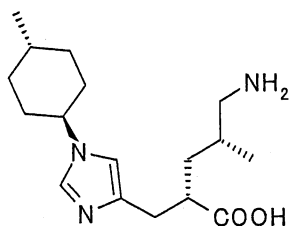


Hợp chất nêu ở tiêu đề (134mg) thu được từ tert-butyl (3R,5R)-5-metyl-3-[[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]-2-oxopiperidin-1-carboxylat (298mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09-1,27 (3H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,63-1,86 (6H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J = 13,5, 6,5 Hz), 2,56-2,62 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 6,8 Hz), 3,93 (1H, tt, J = 12,1, 3,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,55 (1H, s).

Bước 6 Axit (2S,4R)-5-amino-4-metyl-2-[[1-(trans-4-metylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

[Công thức 164]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg) thu được từ tert-butyl (3S,5R)-5-metyl-3-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2-oxopiperidin-1-carboxylat (109mg) thu được trong Bước 4 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

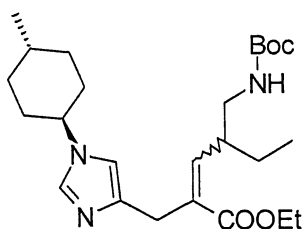
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,97 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,36-1,51 (2H, m), 1,63-1,77 (3H, m), 1,80-1,91 (3H, m), 2,00-2,05 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,9, 5,7 Hz), 2,54-2,61 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 12,9, 6,3 Hz), 2,84-2,93 (2H, m), 3,93 (1H, tt, J = 12,5, 3,5 Hz), 6,93 (1H, s), 7,57 (1H, s).

Ví dụ 36

Axit 4-(aminometyl)-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}hexanoic

Bước 1 Etyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}-2-{[1-(trans-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}hex-2-enoat

[Công thức 165]

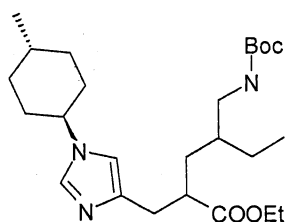


Hợp chất (148mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ 26 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2mL). Lithi hexametyldisilazit (LHMDS, dung dịch tetrahydrofuran 1N, 561 μ L) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch của hợp chất (113mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 16 trong tetrahydrofuran (1mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 giờ. Nước amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metylen clorua (5mL). Metansulfonyl clorua (87 μ L) và trietylamin (235 μ L) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (251 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Metylen clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và lóp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel lóp mỏng (dung môi hiện hình: metylen clorua/metanol = 95/5) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (81mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,94 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,05-1,16 (2H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,33-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,63 (3H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,49 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,61 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 4,05-4,19 (2H, m), 6,57 (0,5H, s), 6,59 (0,5H, s), 6,76 (1H, s), 7,39 (1H, s), 8.13 (1H, br s).

Bước 2 Etyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]metyl}-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}hexanoat

[Công thức 166]

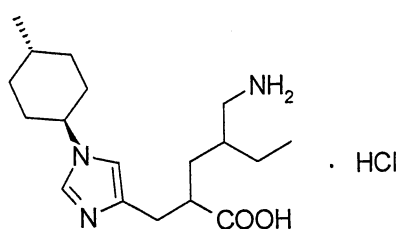


Hợp chất nêu ở tiêu đề (47mg) thu được từ hợp chất (80mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 34.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,83 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,88 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,04-1,15 (2H, m), 1,19 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,25-1,34 (3H, m), 1,42-1,48 (11H, m), 1,58-1,68 (3H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 2,82-2,99 (2H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,09 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,10 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 5,46 (1H, br s), 6,68 (1H, s), 7,42 (1H, s).

Bước 3 Axit 4-(aminometyl)-2-{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}hexanoic hydroclorua

[Công thức 167]



Axit clohydric 5N (2mL) được bổ sung vào hợp chất (47mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Sau khi để làm lạnh, dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn tạo ra được hòa tan trong nước khử ion hóa. Chất không hòa tan được lọc ra qua bộ lọc màng, và dung môi lại được chưng cất để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (37mg) mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,90-0,98 (6H, m), 1,16-1,24 (2H, m), 1,36-1,57 (4H, m), 1,74-1,92 (6H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 2,85-3,03 (5H, m), 4,21-4,27 (1H, m), 7,55 (0,5H, s), 7,56 (0,5H, s), 8,90 (0,5H, s), 8,92 (0,5H, s).

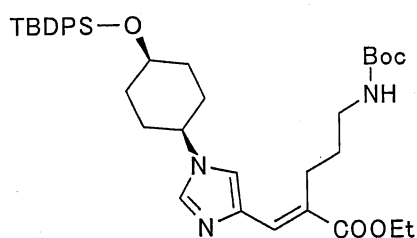
HRMS (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$: 322,24945 $[\text{M} + \text{H}]^+$; phát hiện: 322,24948.

Ví dụ 37

Axit 5-amino-2- $\{[1-(\text{cis-4-hydroxyxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}] \text{metyl}\}$ valeric

Bước 1 Etyl (2E)-5- $\{[(\text{tert-butoxycarbonyl})\text{amino}]-2-\{[1-(\text{cis-4-}\{[\text{tert-butyl}(\text{diphenyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}\text{xyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]\text{metylen}\}$ valerat

[Công thức 168]

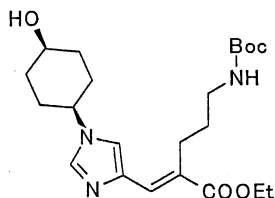


Hợp chất nêu ở tiêu đề (375mg) thu được sử dụng hợp chất (307mg) thu được trong Ví dụ tham chiếu 17 và hợp chất thu được trong Ví dụ tham chiếu 14 theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ 33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (9H, s), 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,41-1,46 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,74-1,91 (6H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,98 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,14-3,17 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 4,06-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,37-7,41 (4H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,64-7,67 (5H, m).

Bước 2 Etyl (2E)-5- $\{[(\text{tert-butoxycarbonyl})\text{amino}]-2-\{[1-(\text{cis-4-hydroxyxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}] \text{metylen}\}$ valerat

[Công thức 169]

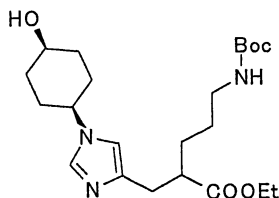


Hợp chất thu được trong Bước 1 của Ví dụ này được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL). Dung dịch của tetrabutyl amoni florua trong tetrahydrofuran (1,0M, 682 μ L) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung dịch của tetrabutyl amoni florua trong tetrahydrofuran (1,0M, 204 μ L) được bổ sung thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 ngày. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 1/1-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (220mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,66-1,78 (4H, m), 1,88-1,98 (4H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,93 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,12-3,16 (2H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,94 (1H, br s), 7,21 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,61 (1H, s).

Bước 3 Etyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(cis-4-hydroxyxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 170]

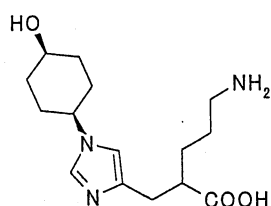


Hợp chất nêu ở tiêu đề (51mg) thu được từ hợp chất (50mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 2 của Ví dụ 33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,48-1,71 (6H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 13,9, 6,5$ Hz), 2,74-2,81 (1H, m), 2,89 (1H, dd, $J = 13,7, 7,4$ Hz), 3,05-3,14 (2H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,07-4,13 (3H, m), 4,74 (1H, br s), 6,72 (1H, s), 7,45 (1H, s).

Bước 4 Axit 5-amino-2-([1-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 171]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (26mg) thu được từ hợp chất (51mg) thu được trong Bước 3 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

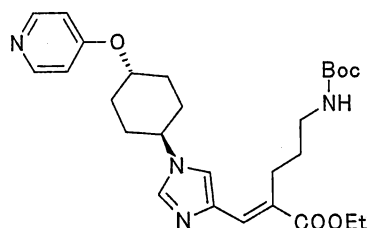
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,61-1,89 (10H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,85-2,92 (3H, m), 3,96-4,02 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,59 (1H, s).

Ví dụ 38

Axit 5-amino-2-([1-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)cyclohexyl]-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

Bước 1 Etyl (2E)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-([1-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)cyclohexyl]-1H-imidazol-4-yl]metylen)valerat

[Công thức 172]

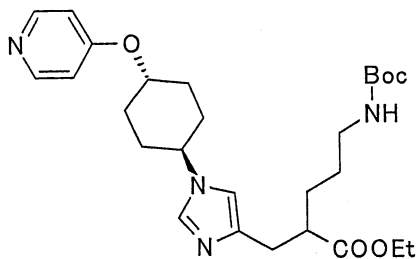


Hợp chất (170mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ 37 được hòa tan trong tetrahydrofuran (6mL). Triphenylphosphin (137mg), 4-hydroxypyridin (50mg), và dung dịch 40% của diisopropyl azodicarboxylat trong toluen (276 μ L) được bổ sung vào dung dịch nêu trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 5,5 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan/ethyl axetat = 7/3-ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (51mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,68-1,79 (4H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,25-2,36 (4H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,12-3,17 (2H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,39-4,45 (1H, m), 6,78-6,82 (3H, m), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,44 (2H, dd, $J = 5,1, 1,6$ Hz).

Bước 2 Etyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-({1-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)xyclohexyl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valerat

[Công thức 173]

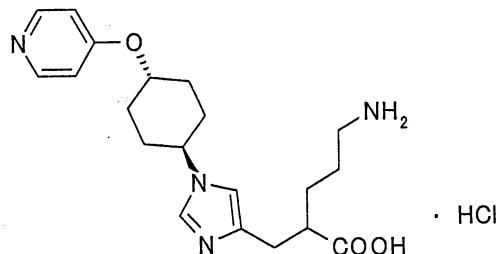


Hợp chất nêu ở tiêu đề (45mg) thu được từ hợp chất (50mg) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 2 của Ví dụ 33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,51-1,70 (6H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,20-2,32 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 13,7, 6,7$ Hz), 2,74-2,81 (1H, m), 2,90 (1H, dd, $J = 13,7, 7,4$ Hz), 3,06-3,14 (2H, m), 3,97 (1H, tt, $J = 11,7, 3,9$ Hz), 4,10 (3H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,38 (1H, tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz), 4,70 (1H, br s), 6,70 (1H, s), 6,80 (2H, dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz), 7,45 (1H, s), 8,43 (2H, dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz).

Bước 3 Axit 5-amino-2-({1-[trans-4-(pyridin-4-yloxy)xyclohexyl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)valeric hydroclorua

[Công thức 174]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (32mg) thu được từ hợp chất (45mg) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 36.

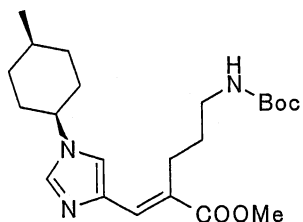
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,69-1,89 (6H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,28-2,42 (4H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 2,90-2,99 (3H, m), 3,04 (2H, dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz), 4,47 (1H, tt, $J = 12,1, 3,9$ Hz), 4,96 (1H, tt, $J = 11,3, 4,3$ Hz), 7,60-7,64 (3H, m), 8,63-8,65 (2H, m), 8,96-8,97 (1H, m).

Ví dụ 39

Axit 5-amino-2-{{1-(cis-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl}metyl}valeric

Bước 1 Metyl (2E)-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{{1-(cis-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl}metylen}valerat

[Công thức 175]

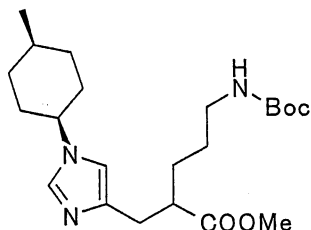


Hợp chất nêu ở tiêu đề (1,42g) thu được từ hợp chất (0,79g) thu được trong Ví dụ tham chiếu 18 theo cách tương tự như trong Bước 1 của Ví dụ 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,44-1,53 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,63-1,80 (4H, m), 1,85-2,04 (5H, m), 2,98 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,13-3,17 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,00-4,06 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,65 (1H, s).

Bước 2 Metyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[1-(cis-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valerat

[Công thức 176]

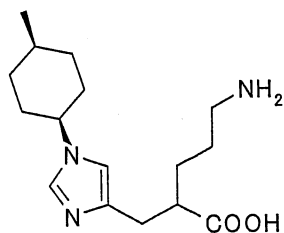


Hợp chất nêu ở tiêu đề (1,11g) thu được từ hợp chất (1,42g) thu được trong Bước 1 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 2 của Ví dụ 33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,69 (7H, m), 1,81-1,88 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,72 (1H, dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,90 (1H, dd, $J = 13,7, 7,8$ Hz), 3,05-3,15 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,90-3,96 (1H, m), 4,76 (1H, brs), 6,72 (1H, s), 7,50 (1H, s).

Bước 3 Axit 5-amino-2-{[1-(cis-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric

[Công thức 177]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,39g) thu được từ hợp chất (1,11g) thu được trong Bước 2 của Ví dụ này theo cách tương tự như trong Bước 3 của Ví dụ 33.

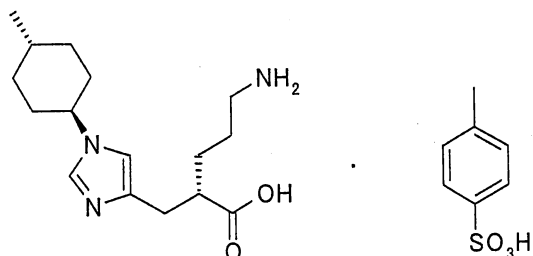
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,02 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,46-1,55 (3H, m), 1,58-1,72 (5H, m), 1,80-1,87 (3H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,85-2,94 (3H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,59 (1H, s).

HRMS (ESI) m/z được tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294,21815 $[\text{M} + \text{H}]^+$: phát hiện: 294,21739.

Ví dụ 40

p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl]valeric

[Công thức 178]



Hợp chất (2,04g) thu được trong Bước 4 của Ví dụ 15 được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (15mL), và huyền phù này được khuấy. p-Toluensulfonat monohydrat (1,32g) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Các tinh thể kết tủa được tập hợp bằng cách lọc trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong không khí trong thời gian 1 ngày để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,01g).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0,95 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,11-1,21 (2H, m), 1,43-1,79 (7H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,57-2,64 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 14,5, 5,5$ Hz), 2,85-2,95 (3H, m), 4,07 (1H, tt, $J = 11,7, 3,9$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,23 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,22 (1H, s).

Phân tích: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$,

Theo lý thuyết: C;59,33,H;7,58,N;9,02,O;17,18,S;6,89,

Theo tính toán phát hiện: C;59,09,H;7,53,N;8,92,O;17,22,S;6,78.

Các kết quả nhiễu xạ bột tia X của hợp chất nêu ở tiêu đề thu được được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 1 và Bảng 1, và các kết quả phân tích nhiệt của hợp chất này (TG/DTA) được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 2. Trong phân tích nhiệt (TG/DTA) này, việc xác định được tiến hành với tốc độ gia nhiệt là $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ dưới điều kiện dòng nitơ khô là $200\text{mL}/\text{phút}$.

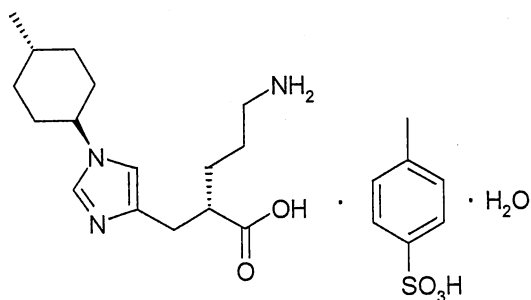
Bảng 1 Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của Ví dụ 40

Đỉnh nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng d (Å)	Cường độ tỷ đối (%)
3,7	23,9	100
7,4	11,9	39,0
11,4	7,8	12,2
17,6	5,0	14,3
19,0	4,7	12,4
19,9	4,5	63,6
20,7	4,3	22,1
22,9	3,9	14,0
24,9	3,6	17,6
27,8	3,2	11,0

Ví dụ 41

p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2-{{[1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}valeric}

[Công thức 179]



Tetrahydrofuran hydrat hóa 6% (600 μ L) được bổ sung vào hợp chất (101,6mg) thu được trong Ví dụ 40, và hợp chất được hòa tan bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 60 $^{\circ}$ C. Dung dịch được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày, và các tinh thể kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong không khí trong thời gian 1 ngày để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (79,3mg).

Phân tích: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1H_2O$,

Theo lý thuyết: C;57,12,H;7,71,N;8,69,O;19,85,S;6,63,

Theo tính toán phát hiện: C;56,90,H;7,69,N;8,67,O;19,81,S;6,42.

Các kết quả nhiễu xạ bột tia X của hợp chất nêu ở tiêu đề thu được được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 3 và Bảng 2, và các kết quả phân tích nhiệt của hợp chất (TG/DTA) được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 4. Trong phân tích nhiệt (TG/DTA) này, việc xác định được tiến hành với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút dưới điều kiện dòng nitơ khô là 200mL/phút.

Bảng 2 Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của Ví dụ 41

Đỉnh nhiễu xạ 2θ ($^\circ$)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng d (Å)	Cường độ tỷ đối (%)
3,9	22,9	73,9
6,7	13,1	21,8
7,7	11,5	35,3
10,4	8,5	20,7
11,5	7,7	21,4
13,8	6,4	23,7
14,2	6,3	26,9
14,6	6,1	31,2
15,5	5,7	35,7
16,4	5,4	40,4
17,6	5,0	61,9
18,1	4,9	48,0
18,8	4,7	100
19,6	4,5	38,1
20,8	4,3	41,1
21,1	4,2	45,3
22,2	4,0	51,5
24,3	3,7	29,1

Ví dụ thử nghiệm 1 Xác định hoạt tính ức chế enzym TAFIa

(1) Hoạt hóa TAFI

Nước muối đệm HEPES (HEPES 20mM, NaCl 150mM, pH = 7,4; sau đây được gọi là HBS) được sử dụng để điều chế dung dịch phản ứng. Bổ sung 30μL dung dịch HBS chứa thrombin người 4U/mL, thrombomodulin phổi của thỏ 12U/mL, và CaCl₂ 12mM vào 12μL dung dịch TAFI 250μg/mL, và hỗn hợp được khuấy nhẹ nhàng. Sau đó, TAFI được hoạt hóa ở nhiệt độ trong phòng. 10 phút sau đó, thrombin được trung hòa bằng cách bổ sung 10μL PPACK 100μM (tác nhân ức chế thrombin) để kết thúc quá trình hoạt hóa TAFI. TAFIa tạo ra được lưu giữ trên nước đá và được pha loãng ngay trước khi sử dụng để xác định bằng 2050μL dung dịch HBS chứa BSA (albumin huyết thanh bò) được điều chỉnh tới nồng độ cuối là 0,1%.

(2) Xác định hoạt tính ức chế TAFIa

Chất thử nghiệm được hòa tan trong HBS để điều chế hàng loạt nồng độ đánh giá pha loãng gấp 10 lần. 80μL dung dịch TAFIa và 10μL chất thử nghiệm được bổ sung vào mỗi một lỗ của đĩa 96 lỗ và được trộn lẫn bằng cách lắc trong thời gian 10 phút. 10μL furylacryloyl-alanyl-lysine (FAAK) được điều chỉnh tới 5mg/mL được bổ sung vào mỗi một lỗ, và sự thay đổi về hệ số hấp thụ của dung dịch kết hợp này tại bước sóng 330nm được đọc trong thời gian 30 phút để xác định tốc độ phân hủy của chất nền.

(3) Tính toán hoạt tính ức chế IC₅₀

Tốc độ phân hủy của chất nền trong mỗi một lỗ được áp dụng vào đường cong chuẩn được tạo ra nhờ sử dụng pha loãng hàng loạt dung dịch TAFIa để tính toán hoạt tính TAFIa. Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán dựa vào mối quan hệ tương quan giữa nồng độ của hợp chất thử nghiệm và hoạt tính TAFIa. Hợp chất A (hợp chất của Ví dụ 7 trong tài liệu Công bố Quốc tế số WO 2002/014285) được sử dụng làm đối chứng. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3 Hoạt tính ức chế enzym TAFIa

Ví dụ số	TAFIa IC ₅₀ (μM)
1	0,021
2	0,0083
3	0,0088
4	0,014
5	0,036
6	0,021
7	0,026
8	0,019
9	0,018
10	0,021
11	0,014
12	0,025
13	0,012
14	0,013
15(dạng 2R)	>0,10
15(dạng 2S)	0,0078
24	0,0081
25	0,0070
26	0,021
33	0,0075
34(dạng 2R,4S)	0,034
34(dạng 2S,4S)	0,0054
35(dạng 2R,4R)	>0,10
35(dạng 2S,4R)	0,0051
36	0,010
37	0,019
38	0,0098
39	0,0093
40	0,0026
Hợp chất A	0,034

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế TAFIa hiệu quả và hữu dụng làm dược phẩm để điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng

mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi.

Ví dụ thử nghiệm 2 Đánh giá hoạt tính tăng cường phân hủy fibrin bằng cách xác định thời gian tan cục máu đông trong huyết tương

Hỗn hợp gồm HBS 20 μ L/lỗ, huyết tương người bình thường 50 μ L/lỗ, dung dịch hợp chất 10 μ L/lỗ (dung dịch hợp chất được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong HBS, tiếp theo bằng cách pha loãng hàng loạt bằng dung dịch đệm này), và tPA 10 μ L/lỗ (Activacin (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) được điều chỉnh tới 600.000U/mL bằng dung dịch phân giải bao gồm trong đó, tiếp theo bằng cách pha loãng bằng HBS) được bổ sung vào đĩa 96 lỗ, và hỗn hợp được khuấy. Sau đó, dung dịch phản ứng A 10 μ L/lỗ (thrombin người 13,8U/mL, CaCl₂ 170mM, và thrombomodulin 0,9U/mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp lại được khuấy tiếp. Hệ số hấp thụ tại bước sóng 405nm được xác định nhờ sử dụng thiết bị đọc đĩa tại các khoảng giãn cách thời gian 30 giây, với nhiệt độ được duy trì tại 37°C để xác định mức độ đông máu. Về thay đổi hệ số hấp thụ, điểm thời gian khi mỗi một lỗ thể hiện hệ số hấp thụ gần nhất với số trung bình (ABS-ave: [(ABS-tối đa) - (ABS-tối thiểu)] / 2) của hệ số hấp thụ tối đa (ABS-tối đa) và hệ số hấp thụ tối thiểu (ABS-tối thiểu) trong quá trình phân hủy fibrin được xác định là 1/2 thời gian phân ly (1/2 LT) và được sử dụng làm hoạt tính phân hủy fibrin của mỗi một lỗ. Nồng độ mà đạt được 50% của 1/2 LT được tính là EC₅₀ từ mối quan hệ giữa nồng độ chất thử nghiệm và 1/2 LT. Hợp chất A (hợp chất của Ví dụ 7 trong tài liệu Công bố Quốc tế số WO 2002/014285) được sử dụng làm đối chứng. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4 Hoạt tính tăng cường phân hủy fibrin

Ví dụ	Tan cục máu đông trong huyết tương	
	EC ₅₀ (nM)	
15 (dạng 2S)	12	
Hợp chất A	65	

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính tăng cường phân hủy fibrin mạnh và hữu dụng làm dược phẩm để điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi.

Ví dụ thử nghiệm 3 Đánh giá hoạt tính tăng cường phân hủy fibrin trong các mẫu chuột bị huyết khối tắc mạch

Chuột Wistar (mua tại Japan SLC, Inc.) được sử dụng. Tại điểm thời gian bất kỳ, chất thử nghiệm điều chế bằng dung dịch metylxenluloza 0,5% được sử dụng theo đường miệng cho chuột hoặc chất thử nghiệm điều chế bằng nước muối được sử dụng theo đường tĩnh mạch cho chuột. 40 phút hoặc 4 giờ sau, chất phản ứng PT (Thromboplastin C plus, Sysmex Corp.) được điều chỉnh tới 2,25U/mL bằng nước muối được truyền liên tục ($16,8\text{mL/kg/giờ} \times 20$ phút) vào tĩnh mạch cảnh trong điều kiện gây mê bằng thiopental. Nhóm sử dụng thuốc ức chế TAFIa liều cao quá mức được lựa chọn làm nhóm đối chứng dương. 45 phút sau khi bắt đầu điều trị bằng chất phản ứng PT, máu được thu thập từ tĩnh mạch cảnh sử dụng axit xitric để thu lấy huyết tương. Lượng D-dime chứa trong huyết tương được xác định nhờ sử dụng thiết bị phân tích đông máu ACL-9000 hoặc ACL-TOP500CTS. Tỷ lệ của D-dime so với giá trị trung bình của nhóm đối chứng dương được tính toán, và ED₅₀ được tính là D-dime gia tăng liều lượng tới 50%.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính tăng cường phân hủy fibrin mạnh *in vivo* và hữu dụng làm dược phẩm để điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hoặc xơ hóa phổi.

Ví dụ điều chế 1 Viên nang cứng

Mỗi một viên nang gelatin cứng chuẩn có vỏ tách riêng hai phần được nạp đầy bằng 100mg hợp chất của Ví dụ 1 ở dạng bột, 150mg lactoza, 50mg xenluloza, và 6mg magie stearat để điều chế các viên nang đơn vị, sau đó được rửa và làm khô.

Ví dụ điều chế 2 Viên nang mềm

Hỗn hợp của hợp chất của Ví dụ 2 chứa trong chất dầu tiêu hóa được, ví dụ, dầu đậu nành, dầu hạt bông, hoặc dầu ôliu, được điều chế và được bơm vào trong gelatin sử dụng bơm dịch chuyên dụng để thu được viên nang mềm chứa 100mg hoạt chất. Các viên nang mềm này được rửa và sau đó được làm khô.

Ví dụ điều chế 3 Viên nén

Mỗi một viên nén được điều chế theo phương pháp thông thường sử dụng 100mg hợp chất của Ví dụ 3, 0,2mg keo silic dioxit, 5mg magie stearat, 275mg xenluloza vi tinh thể, 11mg tinh bột, và 98,8mg lactoza.

Nếu cần, có thể tiến hành phủ bọc viên nén.

Ví dụ điều chế 4 Huyền phù

5mL huyền phù được tạo ra để chứa 100mg hợp chất của Ví dụ 4 ở dạng bột mịn, 100mg natri carboxy metylxenluloza, 5mg natri benzoat, 1,0g dung dịch sorbitol (Dược điển Nhật Bản), và 0,025mL vanilin.

Ví dụ điều chế 5 Kem bôi

100mg hợp chất của Ví dụ 5 ở dạng bột mịn được trộn vào trong 5g kem chứa 40% vazolin trắng, 3% sáp vi tinh thể, 10% lanolin, 5% Span-20, 0,3% Tween-20, và 41,7% nước để tạo ra kem bôi.

Ví dụ điều chế 6 Chế phẩm tiêm

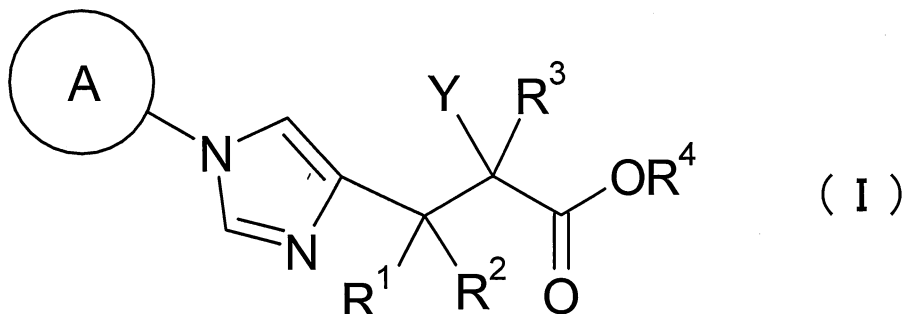
1,5% theo trọng lượng của hợp chất của Ví dụ 6 được khuấy trong 10% theo trọng lượng của propylen glycol, sau đó được điều chỉnh để tạo ra thể tích bằng nước cất tiêm, và sau đó được vô khuẩn để điều chế ra chế phẩm tiêm.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

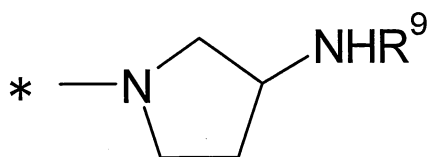
Dẫn xuất imidazol được thế bằng xycloalkyl theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này có hoạt tính ức chế enzym TAFIa mạnh và hữu dụng làm thuốc điều trị nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, tắc động mạch ngoại vi, nhiễm trùng huyết, hội chứng đông máu nội mạch rải rác, xơ hóa phổi, hoặc bệnh tương tự, hoặc làm thuốc để điều trị đối với bệnh có nguồn gốc từ huyết khối tắc mạch.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl mà nhóm này có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy; mỗi R^1 , R^2 , và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm flo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất; và Y là nhóm: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất; $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất; hoặc



trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất, và * là vị trí thế,

trong đó nhóm tiền được chất được thể hiện bởi R^4 là nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl) carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; và

trong đó nhóm tiền được chất được thể hiện bởi R^6 , R^8 , hoặc R^9 là nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxycyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxycylalkyloxycarbonyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một nhóm trong số các nhóm này có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy.

3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi một nhóm trong số các nhóm này có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl.

4. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl mà có thể được thể bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm flo, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryloxy, và nhóm heteroxycyloxy.

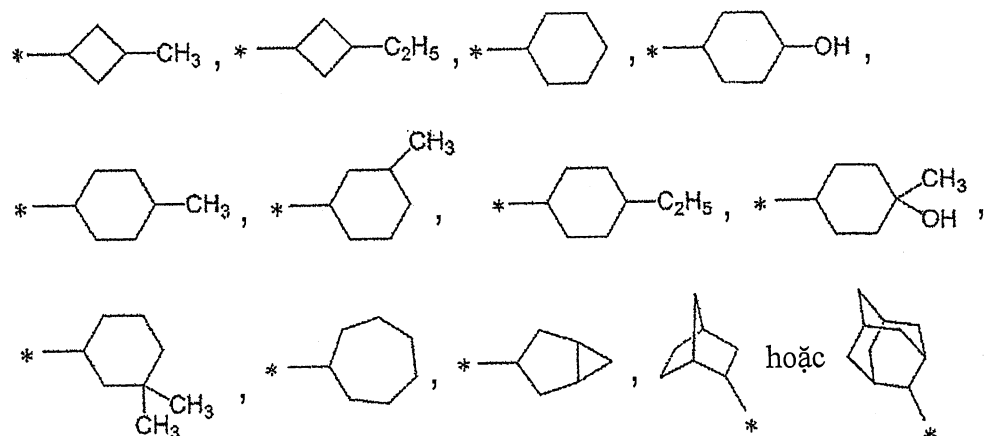
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thể bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau.

6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm C3-C12 xycloalkyl được thể bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

7. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau.

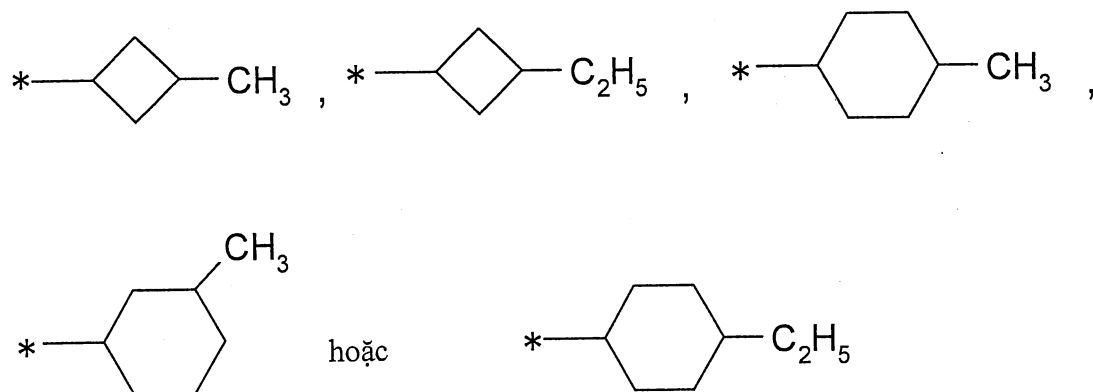
8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm:



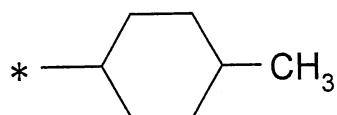
trong đó $\ast$ là vị trí thế.

10. Hợp chất theo điểm 9 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm:



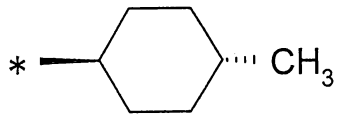
trong đó $\ast$ là vị trí thế.

11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm:



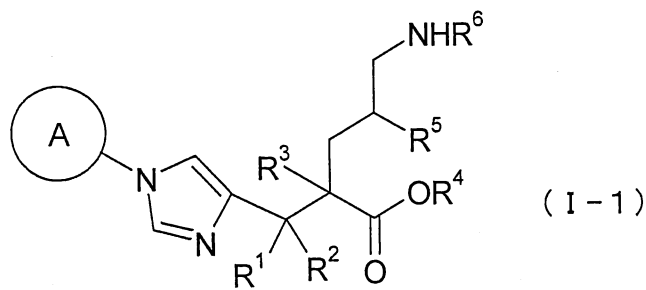
trong đó * là vị trí thế.

12. Hợp chất theo điểm 11 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm:



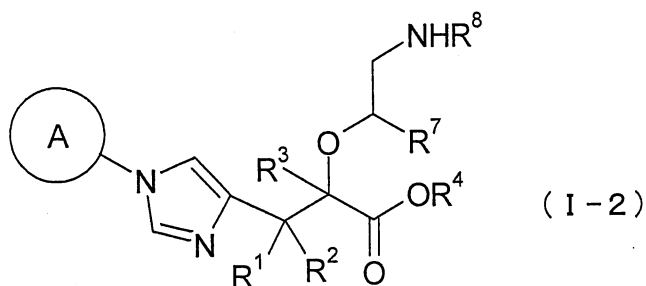
trong đó * là vị trí thế.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 có công thức chung (I-1) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 có công thức chung (I-2) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1.

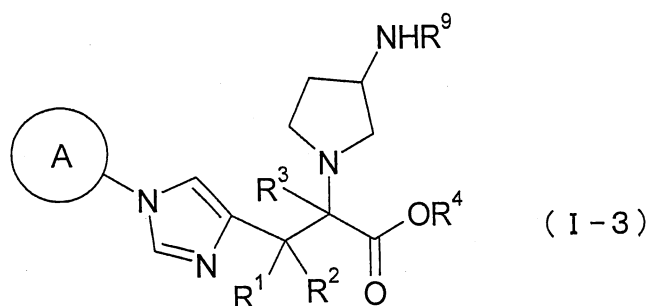
15. Hợp chất theo điểm 13 hoặc 14 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 hoặc R^7 là nguyên tử hydro.

16. Hợp chất theo điểm 13, 14 hoặc 15 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 hoặc R^8 là nguyên tử hydro.

17. Hợp chất theo điểm 13, 14 hoặc 15 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 hoặc R^8 là nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1.

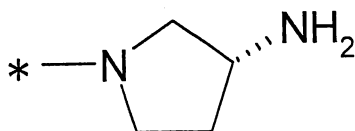
18. Hợp chất theo điểm 17 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là nhóm tiền được chất được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl], nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)etoxycarbonyl], nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]etoxycarbonyl}, và nhóm (1-axetoxyetoxycarbonyl).

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 có công thức chung (I-3) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1, và * là vị trí thế.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là nhóm:



trong đó * là vị trí thế.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 hoặc muối được dụng của nó, trong đó tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 là nguyên tử hydro.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

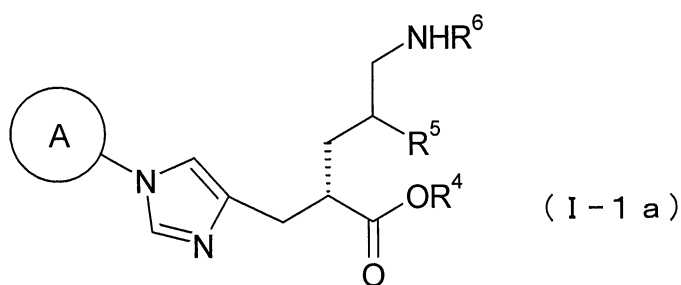
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1.

24. Hợp chất theo điểm 23 hoặc muối được dụng của nó, trong đó tiền được chất được thể hiện bởi R^4 là nhóm benzyl hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl.

25. Hợp chất theo điểm 13 hoặc 14 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^5 hoặc R^7 là nguyên tử hydro; và R^6 hoặc R^8 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl.

26. Hợp chất theo điểm 13 hoặc 14 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^5 hoặc R^7 là nguyên tử hydro; và R^6 hoặc R^8 là nguyên tử hydro, hoặc R^6 là nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl), hoặc nhóm (1-axetoxyethoxy)carbonyl.

27. Hợp chất theo điểm 13 có công thức chung (I-1a) hoặc muối được dụng của nó:



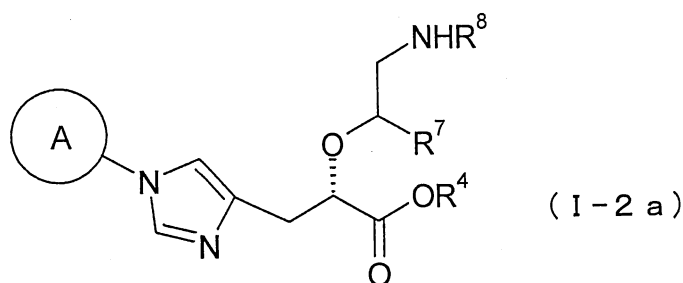
trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^6 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm

hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heterocyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heterocyclylalkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl.

28. Hợp chất theo điểm 27 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^5 là nguyên tử hydro; và R^6 là nguyên tử hydro, nhóm phenylalanyl, nhóm L-norleuxyl, nhóm [(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy]carbonyl, nhóm [1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm [1-(2,2-dimetylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl, nhóm ({1-[(xyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl), hoặc nhóm (1-axetoxylethoxy)carbonyl.

29. Hợp chất theo điểm 28 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm methyl hoặc nhóm etyl; và tất cả các gốc R^4 , R^5 , và R^6 đều là nguyên tử hydro.

30. Hợp chất theo điểm 14 có công thức chung (I-2a) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi

nhóm trong số các nhóm này có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; R^4 là nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; R^7 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy; và R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm tiền được chất như được xác định ở điểm 1.

31. Hợp chất theo điểm 30 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; R^7 là nguyên tử hydro; và R^8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl, nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl, hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl.

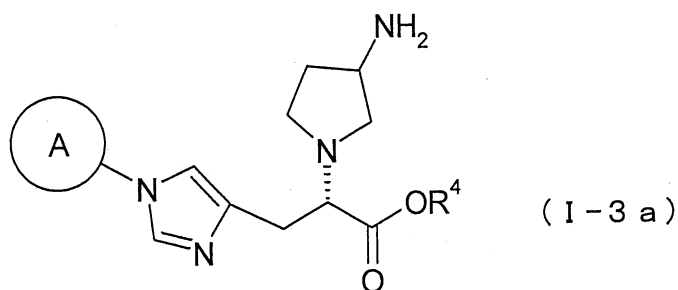
32. Hợp chất theo điểm 31 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl; và tất cả các gốc R^4 , R^7 , và R^8 là nguyên tử hydro.

33. Hợp chất theo điểm 19 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptyl, hoặc nhóm adamantyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được

chọn từ nhóm hydroxy, nhóm metyl, và nhóm etyl; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl; và R^9 là nguyên tử hydro; nhóm C1-C6 alkanoyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm amino, nhóm halogeno, nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm aryl, và nhóm heteroxyclyl; nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkanoyloxy, nhóm (C3-C6 xycloalkyl)carbonyloxy, và nhóm aryl; hoặc nhóm heteroxyclylalkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl.

34. Hợp chất theo điểm 19 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau; tất cả các gốc R^1 , R^2 , và R^3 đều là nguyên tử hydro; R^4 là nguyên tử hydro, nhóm benzyl, hoặc nhóm [(isopropoxycarbonyl)oxy]etyl; và R^9 là nguyên tử hydro.

35. Hợp chất theo điểm 33 hoặc 34 có công thức chung (I-3a) hoặc muối được dụng của nó:



36. Hợp chất theo điểm 35 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm metyl hoặc nhóm etyl; và R^4 là nguyên tử hydro.

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

- axit 5-amino-2-[(1-xyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-etylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(3-etylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(3-metylxcyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[(1R,3s,5S)-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1H-imidazol-4-yl)metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxyxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-hydroxy-4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-{[1-(3-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 axit 5-amino-2-[(1-xycloheptyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[exo-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)metyl}valeric,
 axit 5-amino-2-({1-[endo-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)metyl}valeric,
 axit 2-[(1-adamantan-2-yl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-5-aminovaleric,
 axit 5-amino-2-{[1-(4-phenoxyxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valeric,
 benzyl 5-amino-2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl} valerat,
 axit 2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl}-5-(L-phenylalanyl-amino)valeric,
 axit 2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl}-5-(L-norleuxyl-amino)valeric,
 axit 2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl}-5-({[(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy]carbonyl}amino)valeric,
 axit 5-({[1-(isobutyryloxy)etoxycarbonyl}amino)-2-{[1-(4-metylxcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl)metyl}valeric,

1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl 5-([1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-
 2-{[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valerat,
 axit 5-([1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(4-
 methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 5-([1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl}amino)-2-{[1-(4-
 methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit 2-(2-aminoethoxy)-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]propionic,
 axit 2-[(1R)-2-amino-1-methylethoxy]-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-
 yl]propionic, và
 axit 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-3-[1-(4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-
 yl]propionic.

38. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dùng của nó, trong đó hợp chất này
 được chọn từ nhóm bao gồm:

axit (2S)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-([5-
 methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl]methoxy]carbonyl}amino)valeric,
 axit (2S)-5-([1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-
 methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 1-[(isopropoxycarbonyl)oxy]ethyl (2S)-5-([1-
 (isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-
 imidazol-4-yl]methyl}valerat,
 axit (2S)-5-([1-(2,2-dimethylpropanoyloxy)ethoxy]carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-
 4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit (2S)-5-([1-[(cyclohexylcarbonyl)oxy]ethoxy}carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-
 4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit (2S)-5-[(1-axetoxyethoxy)carbonyl]amino)-2-{[1-(trans-4-
 methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,
 axit (2S)-2-{[1-(trans-4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}-5-([2-
 methylpropanoyl]oxy]methoxy}carbonyl}amino)valeric,
 axit (2S)-5-([1-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methoxy}carbonyl}amino)-2-{[1-(trans-
 4-methylcyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl}valeric,

axit (2S)-5-[[[(cyclohexylcarbonyl)oxy]methoxy]carbonyl]amino]-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric,

axit (2S)-5-([[(axetyloxy)methoxy]carbonyl]amino)-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric,

và

axit (2S)-5-([[(1R)-1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl]amino)-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

39. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dùng của nó, trong đó hợp chất này là axit (2S)-5-([[(1R)-1-(isobutyryloxy)ethoxy]carbonyl]amino)-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

40. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 5-amino-2-[[1-(4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric hoặc muối được dùng của nó.

41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric hoặc muối được dùng của nó.

42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric hoặc muối được dùng của nó.

43. Muối được dùng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, trong đó muối được dùng này là p-toluensulfonat hoặc benzensulfonat.

44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là benzensulfonat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

46. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là p-toluensulfonat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

47. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2-[[1-(trans-4-methylxyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]valeric.

48. p-toluensulfonat anhydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valeric theo điểm 47, hợp chất này là ở dạng tinh thể thể hiện các đỉnh chính tại các khoảng cách mặt d là 23,9, 11,9, 4,5, 4,3, và 3,6 ăngstrom trong nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ K α đồng.

49. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valeric.

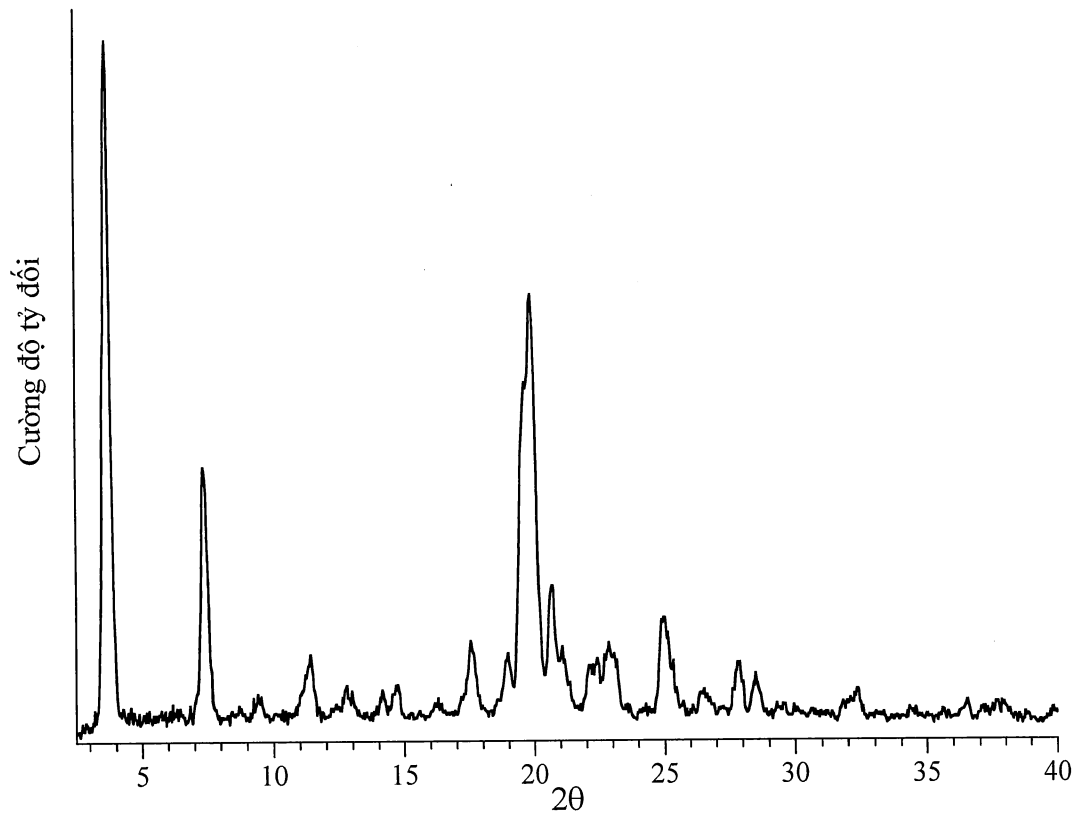
50. p-toluensulfonat monohydrat của axit (2S)-5-amino-2- $\{[1-(\text{trans-4-methylxyclohexyl})-1\text{H-imidazol-4-yl}]methyl\}$ valeric theo điểm 49, hợp chất này là ở dạng tinh thể thể hiện các đỉnh chính tại các khoảng cách mặt d là 22,9, 5,0, 4,9, 4,7, và 4,0 ăngstrom trong nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ K α đồng.

51. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 50 hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

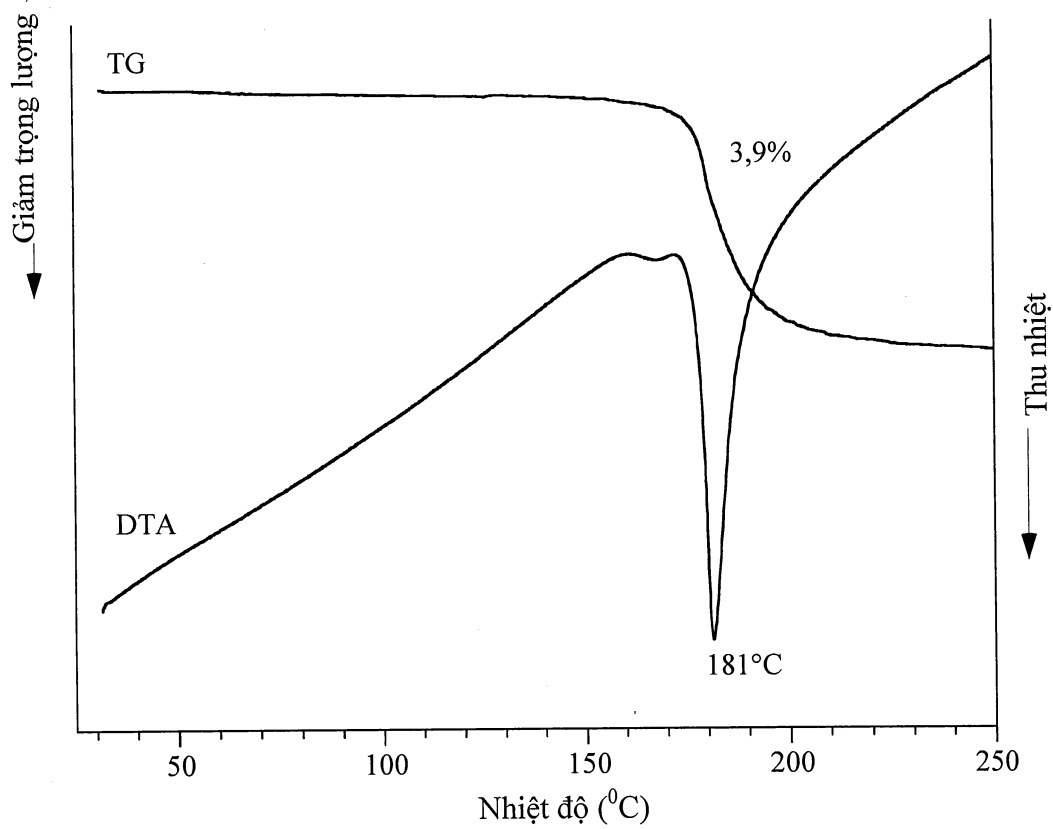
52. Dược phẩm tiêm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 50 hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.

53. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 50 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc hai hoặc nhiều thuốc được chọn từ thuốc chống đông, thuốc kháng tiểu cầu, enzym liên quan đến phân hủy fibrin, thuốc chống ung thư, thuốc chống viêm, thuốc chống xơ hóa, thuốc hạ huyết áp, thuốc chống tăng huyết áp động mạch phổi, và thuốc ức chế miễn dịch làm các hoạt chất.

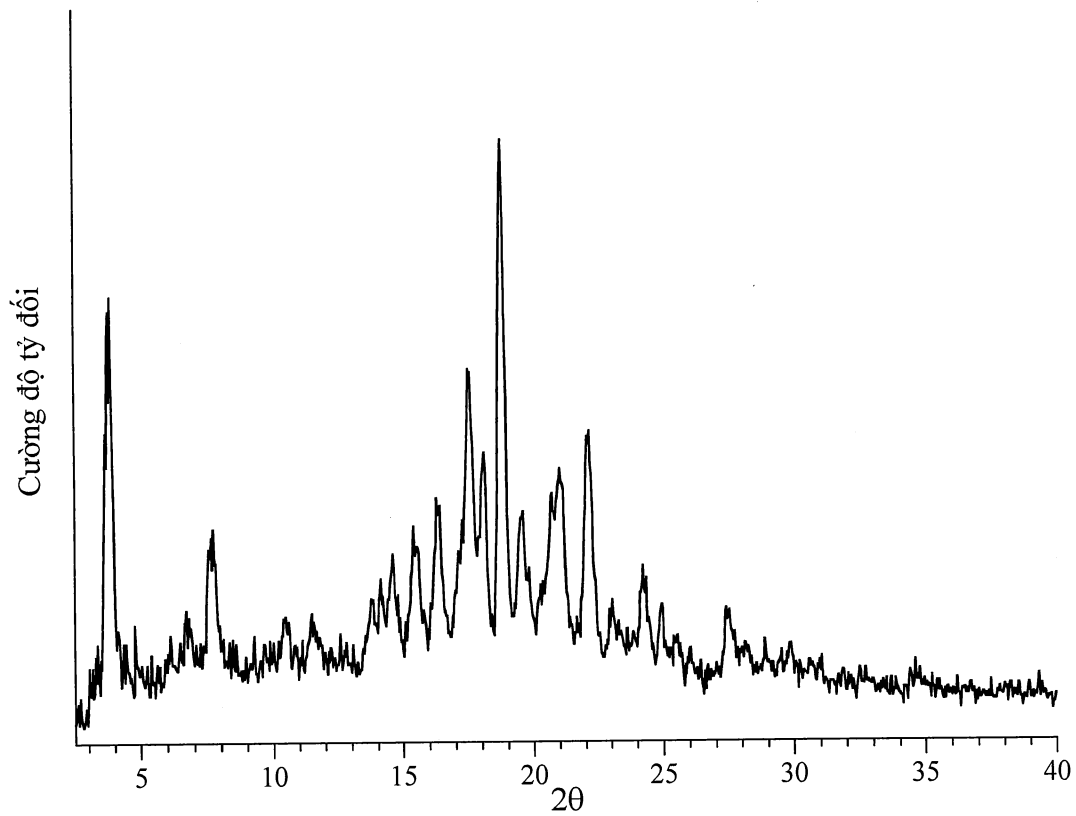
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

