



(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) 
1-0020568

(51)⁷ **C07D 217/26, 401/12, 413/12, A61K**
31/47, A61P 9/00

(13) **B**

(21) 1-2015-00496

(22) 16.07.2013

(86) PCT/EP2013/065017 16.07.2013

(87) WO2014/012934 23.01.2014

(30) 12177284.2 20.07.2012 EP

13167967.2 16.05.2013 EP

(45) 25.03.2019 372

(43) 27.04.2015 325

(73) **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)**

Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

(72) **HAHN, Michael (DE), FOLLMANN, Markus (DE), HUBSCH, Walter (DE),
BECKER-PELSTER, Eva-Maria (DE), STASCH, Johannes-Peter (DE), HEINRICH-
KELDENICH, Petra (DE), DELBECK, Martina (DE), TINEL, Hanna (DE),
WUNDER, Frank (PL), MITTENDORF, Joachim (DE), TERESESI, Ildiko (DE),
LANG, Dieter (DE), MARTIN, René (DE)**

(74) **Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)**

(54) **AXIT 5-AMINOTETRAHYDROQUINOLIN-2-CARBOXYLIC, QUY TRÌNH
ĐIỀU CHẾ CHÚNG VÀ THUỐC CHỨA CHÚNG**

(57) Sáng chế đề cập đến axit 5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Các hợp chất và thuốc này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch và tim phổi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến axit 5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Các hợp chất và thuốc này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch và tim phổi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một trong số những hệ thống dẫn truyền tín hiệu tế bào quan trọng nhất ở tế bào của động vật có vú là guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphate- cGMP). Cùng với nitơ oxit (NO), được giải phóng từ nội mô và dẫn truyền các tín hiệu hormon và cơ học, guanosin monophosphat vòng tạo ra hệ thống NO/cGMP. Các guanylat xyclaza xúc tác quá trình sinh tổng hợp cGMP từ guanosin triphosphat (guanosine triphosphate - GTP). Ví dụ điển hình về họ các guanylat xyclaza đã được bộc lộ cho đến nay có thể được chia thành hai nhóm theo cả đặc điểm cấu tạo và loại phối tử: các guanylat xyclaza dạng hạt có thể được kích thích bởi các peptit lợi tiểu, và guanylat xyclaza hòa tan có thể được kích thích bởi NO. Guanylat xyclaza hòa tan gồm hai dưới đơn vị và chứa một haem trên một heterodime, là một phần của vị trí điều hòa. Vị trí điều hòa có ý nghĩa quan trọng chủ yếu đối với cơ chế hoạt hóa. NO có khả năng gắn với nguyên tử sắt của haem và vì vậy làm tăng đáng kể hoạt tính của enzym. Ngược lại, các chế phẩm không chứa haem không thể được kích thích bởi NO. Cacbon monoxit (CO) cũng có thể gắn vào nguyên tử sắt trung tâm của haem, nhưng sự kích thích bởi CO kém hơn một cách rõ rệt so với sự kích thích bởi NO.

Do sự sản sinh cGMP và sự điều hòa phosphodiesteraza, các kênh ion và protein kinaza gây ra do quá trình sản sinh cGMP, guanylat xyclaza đóng vai trò chủ chốt trong nhiều quá trình sinh lý khác nhau, cụ thể là trong quá trình giãn và tăng sinh của các tế bào cơ trơn, trong quá trình kết tụ và bám dính tiểu cầu và trong quá trình dẫn truyền tín hiệu thần kinh, và trong các rối loạn do sự suy giảm các quá trình nêu trên gây ra. Trong các điều kiện sinh lý bệnh, hệ thống NO/cGMP có thể bị ức chế, có thể dẫn đến tăng huyết áp động mạch phổi, huyết áp cao, hoạt hóa tiểu cầu, quá trình tăng sinh tế bào gia tăng, loạn năng nội mô, xơ cứng động mạch, chứng đau thắt ngực, suy tim, chứng huyết khối, đột quy và chứng nhồi máu cơ tim.

Phương pháp có thể điều trị các rối loạn mà không phụ thuộc vào NO và hướng vào sự ảnh hưởng của con đường truyền tín hiệu cGMP trong các cơ quan là phương pháp đầy hứa hẹn do tính hiệu quả cao và ít tác dụng phụ là được mong đợi.

Các hợp chất, như nitrat hữu cơ, mà tác dụng của nó dựa trên NO cho đến nay đã được sử dụng riêng để kích thích guanylat xyclaza trong quá trình điều trị. NO được sản xuất bởi quá trình chuyển hóa sinh học và hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan bằng cách gắn với nguyên tử sắt trung tâm của hem. Bên cạnh các tác dụng phụ, sự phát triển tính kháng thuốc là một trong những nhược điểm chủ yếu của phương thức điều trị này [O.V.Evgenovetal., *Nature Rev. Drug Disc.* 5(2006), 755].

Các chất mà kích thích trực tiếp guanylat xyclaza hòa tan, nghĩa là không có sự giải phóng NO trước, đã được biết đến trong nhiều năm gần đây. Dẫn xuất indazol YC-1 là chất kích thích sGC không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc haem đầu tiên được mô tả [Evgenovetal., *ibid.*]. Dựa trên YC-1, các chất khác mà có tiềm năng hơn YC-1 và không thể hiện sự ức chế thích đáng phosphodiesteraza (PDE) đã được phát hiện. Điều này giúp nhận dạng các dẫn xuất pyrazolopyridin BAY41-2272, BAY41-8543 và BAY63-2521 (riociguat). Cùng với các chất khác biệt về mặt cấu trúc mới được công bố gần đây CMF-1571 và A-350619, các hợp chất này tạo thành một nhóm các chất kích thích sGC mới [Evgenovetal., *ibid.*]. Đặc tính chung của nhóm các chất này là sự hoạt hóa sGC chứa Haem theo cách chọn lọc và không phụ thuộc NO. Ngoài ra, các chất kích thích sGC khi kết hợp với NO có tác dụng hiệp đồng đối với sự hoạt hóa sGC dựa trên sự ổn định của phức hợp nitrosyl-haem. Nếu nhóm haem được loại bỏ khỏi guanylat xyclaza hòa tan, enzym này vẫn có hoạt tính cơ bản xúc tác có thể phát hiện được, nghĩa là cGMP vẫn được tạo thành. Hoạt tính cơ bản xúc tác của enzym không chứa haem không thể được kích thích bởi chất kích thích bất kỳ trong số các chất kích thích nêu trên [Evgenovetal., *ibid.*].

Ngoài ra, các chất hoạt hóa sGC không phụ thuộc NO và haem, với BAY58-2667 (cinaciguat) là chất đầu tiên thuộc loại này, đã được nhận biết. Các đặc tính chung của các chất này là ở chỗ khi kết hợp với NO chúng chỉ có tác dụng cộng hợp lên sự hoạt hóa enzym, và sự hoạt hóa của enzym đã được oxy hóa hoặc không chứa haem cao hơn đáng kể so với sự hoạt hóa của enzym chứa haem [Evgenovetal., *ibid.*; J.P. Staschet al., *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Staschet al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Các nghiên cứu quang phổ chỉ ra rằng BAY58-2667 thay thế nhóm haem đã được oxy hóa mà được gắn với sGC chỉ ở mức độ yếu do sự suy yếu của liên kết sắt-histidin. Cũng chỉ ra rằng motif gắn kết haem sGC đặc trưng Tyr-x-Ser-x-Arg là hoàn toàn thiết yếu đối với sự tương tác của các axit propionic mang điện tích âm của nhóm haem cũng như đối với tác dụng của BAY58-2667. Ngược lại với điều này, giả thiết rằng vị trí gắn kết của BAY58-2667 ở sGC là

giống hệt với vị trí gắn kết của nhóm haem [J.P.Staschetal., *J.Clin.Invest.* 116(2006), 2552]. Gần đây, các nghiên cứu kết tinh với miền *Nostoc* H-NOX, của miền gắn kết haem của sinh vật không có nhân điển hình có tính tương đồng về mặt trình tự cao đối với sGC, đã chỉ ra rằng BAY 58-2667 gắn kết ở vị trí gắn kết haem [F. van den Akker et al., *J. Biol. Chem.* 285 (2010), 22651].

Tăng huyết áp do phổi (PH) là rối loạn phổi tiến triển mà khi không được điều trị sẽ dẫn đến tử vong trong vòng vài năm sau khi chẩn đoán. Theo định nghĩa, áp suất động mạch phổi trung bình (mPAP) trong trường hợp tăng huyết áp do phổi mạn tính là $> 25\text{mmHg}$ khi nghỉ ngơi hoặc $> 30\text{mmHg}$ khi luyện tập (giá trị thông thường $< 20\text{mmHg}$). Sinh lý bệnh học của tăng huyết áp do phổi được đặc trưng bởi sự co mạch và sự tái lập mô hình mạch phổi. Ở rối loạn PH mạn tính, có sự tân tạo cơ chủ yếu của mạch phổi chưa được sinh cơ, và các cơ mạch của các mạch đã được sinh cơ có chu vi tăng. Việc xóa bỏ sự gia tăng như vậy của tuần hoàn phổi dẫn đến sức ép ngày càng tăng lên tim phải, dẫn đến giảm lượng máu đi ra từ tim phải và cuối cùng dẫn đến đau tim phải [M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 13S-24S]. Bệnh tăng huyết áp động mạch phổi tự phát (hoặc tiên phát) (IPAH) là rối loạn rất hiếm gặp, trong khi tăng huyết áp phổi thứ phát (không phải PAH PH) là rất phổ biến, và người ta cho rằng tăng huyết áp phổi thứ phát hiện nay là nhóm rối loạn tim mạch phổ biến nhất đứng thứ ba sau bệnh mạch vành tim và bệnh tăng huyết áp toàn thân. Từ năm 2008, tăng huyết áp do phổi được phân loại theo hệ thống phân loại của Dana Point thành các nhóm phụ khác nhau theo nguyên nhân bệnh tương ứng [M. Humbert and V.V. McLaughlin, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S1-S2; D.Montana and G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206].

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong việc điều trị PH, vẫn không có triển vọng nào trong việc chữa khỏi rối loạn nghiêm trọng này. Các chất trị liệu tiêu chuẩn sẵn có trên thị trường (ví dụ các chất tương tự prostacyclin, chất đối kháng thụ thể nội mô, các chất ức chế phosphodiesteraza) có thể cải thiện chất lượng cuộc sống, sức chịu đựng vận động và tiên lượng bệnh của bệnh nhân. Đây là các yếu tố trị liệu mà được dùng toàn thân và tác dụng chủ yếu về mặt huyết động học bằng cách điều biến trương lực mạch. Khả năng ứng dụng của các thuốc này là hạn chế do các tác dụng phụ, một vài trong chúng là các dạng ứng dụng nghiêm trọng, và/hoặc phức tạp. Khoảng thời gian mà trải qua đó trạng thái lâm sàng của bệnh nhân có thể được cải thiện hoặc được làm ổn định bằng các phương pháp đơn trị cụ thể bị giới hạn (ví dụ do sự phát triển tính kháng thuốc). Cuối cùng là, liệu điều trị ngày một tăng và do đó việc điều trị phối hợp được sử dụng, trong đó nhiều thuốc cần phải được dùng đồng thời. Hiện nay, các chất trị liệu tiêu chuẩn này chỉ được phê chuẩn để điều trị bệnh

tăng huyết áp động mạch phổi (PAH). Trong trường hợp các dạng PH thứ phát như PH-COPD, các yếu tố trị liệu này (ví dụ sildenafil, bosentan) thất bại trong các nghiên cứu lâm sàng do chúng dẫn đến sự giảm (giải bão hòa) nồng độ oxy trong động mạch ở các bệnh nhân này do sự giãn mạch không chọn lọc. Điều này có thể là do đây là tác dụng không có lợi đối với sự điều chỉnh quá trình thông khí - tưới máu ở phổi trong các rối loạn phổi không đồng nhất do việc sử dụng toàn thân các chất gây giãn mạch không chọn lọc [I. Blanco et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 270-278; D. Stolz et al., *Eur. Respir. J.* 2008, 32, 619-628].

Các chất trị liệu phối hợp mới là một trong những lựa chọn trị liệu khác có triển vọng nhất dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp do phổi. Liên quan đến điều này, việc phát hiện ra các cơ chế được lý giải mới dùng để điều trị PH được đặc biệt quan tâm [Ghofrani et al., *Herz* 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719-733]. Đặc biệt, các phương thức điều trị mới mà có thể được phối hợp với các phương thức điều trị sẵn có trên thị trường có thể tạo thành cơ sở cho việc điều trị hiệu quả hơn và vì vậy mang lại lợi ích lớn cho bệnh nhân. Ngoài ra, khả năng áp dụng chọn lọc ở phổi của những yếu tố tác dụng mới này có thể đưa ra lựa chọn không chỉ đối với việc sử dụng nó cho PAH, mà còn đối với việc đưa ra lựa chọn điều trị trước tiên đối với các bệnh nhân bị mắc các dạng PH thứ phát.

Ở mô hình động vật tăng huyết áp do phổi, đã chứng minh rằng việc dùng chất hoạt hóa sGC BAY 58-2667 (cinaciguat) ở dạng vi hạt theo đường xông dẫn đến sự giảm chọn lọc áp suất động mạch phổi theo cách phụ thuộc liều. Ở mô hình này, việc dùng trong tĩnh mạch 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-one (ODQ), mà nó oxy hóa nhóm haem ngoại của sGC, làm giảm tác dụng giãn mạch của NO được dùng theo đường xông (iNO), trong khi tác dụng này được gia tăng bởi BAY 58-2267. Kết quả này dẫn đến giả thuyết rằng việc dùng chất hoạt hóa sGC theo đường xông có thể là phương pháp điều trị hữu hiệu mới cho các bệnh nhân bị tăng huyết áp do phổi, đặc biệt là khi đáp ứng của các bệnh nhân này với iNO và/hoặc với các chất ức chế PDE5 là giảm do sự vắng mặt của NO hoặc sự oxy hoá của sGC [O.V. Evgenov et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 1138-1145]. Tuy nhiên, trong mô hình này cinaciguat về phần nó không có khoảng thời gian tác dụng thích đáng, và thêm vào đó các liều lượng cao hơn dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn trên toàn thân.

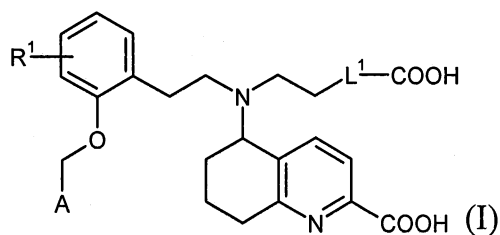
Vì vậy, mục tiêu của sáng chế là tạo ra các hợp chất mới mà, theo cách đã nêu ở trên, đóng vai trò làm chất hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan và có thể dùng đặc biệt là để điều trị và phòng ngừa các rối loạn tim mạch. Ngoài ra, các hợp chất mới này cần phải có tính chọn lọc cải thiện khi tác dụng ở phổi và vì vậy đặc biệt

thích hợp để điều trị bệnh tăng huyết áp do phổi và các dạng thứ phát của nó. Để được như vậy, các hợp chất mới này phải không những có khả năng kết hợp với các chất trị liệu PAH tiêu chuẩn, mà còn có khả năng kết hợp với các chất trị liệu cơ bản dùng trong các dạng PH thứ phát.

Các dẫn xuất axit aminodicarboxylic dùng để điều trị các rối loạn tim mạch được bộc lộ trong các công bố đơn sáng chế WO 01/19780-A2, WO 02/070459-A1, WO 02/070460-A1, WO 02/070461-A1, WO 02/070462-A1 và WO 02/070510-A2. WO2009/023669-A1 mô tả 5,6,7,8-tetrahydroquinolin được thể dùng làm các chất điều biến thụ thể C5a dùng để điều trị các rối loạn viêm và miễn dịch. WO 95/18617-A1 và WO 00/35882-A1 mô tả các dẫn xuất 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen dùng để điều trị các rối loạn thuộc hệ thần kinh. WO 2006/104826-A2 bộc lộ 5-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit được axyl hóa dùng làm chất đối kháng thụ thể glucagon dùng để điều trị bệnh đái tháo đường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I):



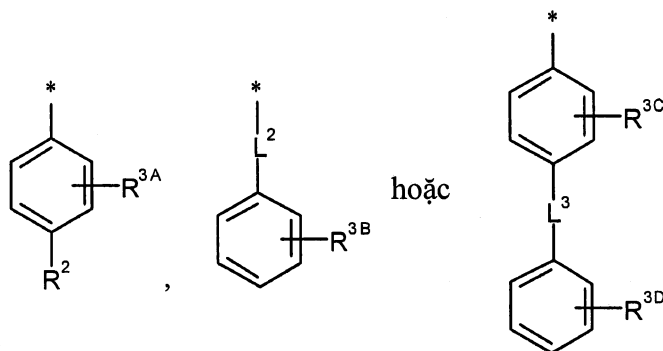
trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^2 là (C₁-C₆)-alkandiyl mạch thẳng,

L^3 là liên kết, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- hoặc -CH=CH-,

R^2 là (C₁-C₄)-alkyl có thể được thế lên tới sáu lần bằng flo,

hoặc

là (C₃-C₆)-xycloalkyl có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, điflometyl, triflometyl và (C₁-C₄)-alkyl,

hoặc

là dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai thành phần dị vòng giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm N(R⁴), O, S và S(O)₂ trong đó

R^4 là (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, hoặc không có mặt trong trường hợp N(R⁴) là nguyên tử nitơ trên vòng nhờ đó dị vòng này được gắn với nhóm phenyl liền kề,

hoặc

là heteroaryl có 5 cạnh chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử vòng giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm N, O và S và tùy ý có thể được ngưng tụ thành vòng phenyl,

trong đó mỗi vòng heteroaryl này và tùy ý vòng phenyl được ngưng tụ này có thể được thế một hoặc hai lần

bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, điflometoxy, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc là clo,

và

R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} và R^{3D} độc lập với nhau là hydro hoặc phần tử thể được chọn từ nhóm gồm flo, clo, brom, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkoxy, điflometoxy và triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của nó, các hợp chất có công thức nêu dưới đây và được bao hàm bởi công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của nó, và các hợp chất mà được nêu dưới đây ở dạng các ví dụ thực hiện sáng chế và được bao hàm bởi công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của nó, trong đó các hợp chất được bao hàm trong công thức (I) và các hợp chất được nêu dưới đây không ở dạng các muối, solvat và các solvat của các muối này ngay từ đầu.

Muối được ưu tiên để dùng trong sáng chế là các muối sinh lý dụng của các hợp chất theo sáng chế. Các muối được ưu tiên cũng bao hàm các muối mà bản thân chúng không thích hợp để dùng trong dược phẩm nhưng có thể được dùng để tách, tinh chế hoặc bảo quản các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn.

Các muối sinh lý dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của các axit vô cơ, axit carboxylic và axit sulphonic, chẳng hạn muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic, axit naphtalen disulphonic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit gluconic, axit benzoic và axit embonic.

Các muối sinh lý dụng của các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm muối của các bazơ thông dụng, chẳng hạn như, bằng cách ví dụ và tốt hơn là, muối kim loại kiềm (ví dụ như muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ như muối canxi và magie), muối kẽm và muối amoni thu được từ amoniac hoặc amin hữu cơ

có 1 đến 16 nguyên tử C, như, bằng cách ví dụ và tốt hơn là, etylamin, dietylamín, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, đimetylaminol, dietylaminoetanol, cholin, procain, đixyclohexylamin, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, arginin, lysin và 1,2-etylendiamin.

Solvat trong sáng chế được chỉ rõ là các dạng solvat của các hợp chất theo sáng chế mà tạo phức ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng cách kết hợp với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó việc kết hợp được thực hiện với nước. Các hydrat là các solvat được ưu tiên trong sáng chế.

Tuy thuộc vào cấu trúc của chúng, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau, nghĩa là ở dạng các đồng phân cấu hình hoặc nếu thích hợp cũng có thể ở dạng các chất đồng phân cấu hình (các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, bao gồm cả các chất đồng phân trong trường hợp đồng phân atropi). Vì vậy, sáng chế bao hàm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần đồng nhất về mặt đồng phân lập thể có thể được tách từ các hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang như vậy theo cách đã biết; tốt hơn là, các quy trình sắc ký được sử dụng cho mục đích này, cụ thể là sắc ký HPLC trên pha đối xứng hoặc không đối xứng.

Khi các hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng hỗn hợp, sáng chế bao hàm tất cả các dạng hỗn hợp này.

Sáng chế cũng bao hàm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế ở đây được hiểu có nghĩa là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được thay bằng một nguyên tử khác có cùng nguyên tử số, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử mà thường xuất hiện hoặc chủ yếu xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Các biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể đồng vị trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được kết hợp, có thể có lợi, ví dụ, để kiểm tra cơ chế tác dụng hoặc sự phân bố hoạt chất trong cơ thể; do tương đối dễ điều chế và dễ phát hiện, đặc biệt là các hợp chất được đánh dấu bằng các đồng vị ^3H hoặc ^{14}C là thích hợp dùng cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp của các chất đồng vị, ví dụ của đơteri, có thể tạo ra các lợi ích trị liệu cụ thể do độ ổn định chuyển hoá lớn hơn của hợp chất này, chẳng hạn kéo dài chu

kỳ bán rã trong cơ thể hoặc làm giảm liều lượng hoạt chất cần thiết; vì vậy, trong một số trường hợp, sự cải biến như vậy đối với các hợp chất theo sáng chế cũng có thể cấu thành một phương án được ưu tiên của sáng chế. Các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình thường được sử dụng mà các chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả dưới đây và các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện, bằng cách sử dụng các cải biến đồng vị tương ứng của các chất phản ứng và/hoặc chất ban đầu tương ứng trong đó.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" trong bản mô tả này dùng để chỉ các hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoặc không có hoạt tính sinh học, nhưng được biến đổi (ví dụ nhờ chuyển hóa hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian ở trong cơ thể.

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất este có thể thủy phân được của axit carboxylic có công thức (I) theo sáng chế ở dạng tiền dược chất. Các dẫn xuất này được hiểu có nghĩa là các este có thể được thủy phân thành axit carboxylic tự do, thành các hợp chất chủ yếu có hoạt tính sinh học, trong môi trường sinh lý, trong các điều kiện của các thử nghiệm sinh học được mô tả dưới đây và cụ thể là *in vivo* bởi các con đường enzym hoặc hóa học. Các (C₁-C₄)-alkyl este, trong đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, là các este được ưu tiên. Đặc biệt ưu tiên đối với các metyl, etyl hoặc *tert*-butyl este.

Trong sáng chế này, phân tử thể có nghĩa sau, trừ khi có quy định khác:

(C₁-C₄)-alkyl trong sáng chế dùng để chỉ gốc alkyl hoá trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc này có thể kể đến và tốt hơn là: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl.

(C₁-C₆)-Alkanediyl và (C₃-C₅)-alkanediyl trong sáng chế dùng để chỉ gốc α,ω -alkyl hóa trị hai mạch thẳng có 1 đến 6 hoặc 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc này có thể kể đến và tốt hơn là: metylen, etan-1,2-diyl (1,2-etylen), propan-1,3-diyl (1,3-propylen), butan-1,4-diyl (1,4-butylen), pentan-1,5-diyl (1,5-pentylen) và hexan-1,6-diyl (1,6-hexylen).

(C₁-C₄)-alkylcacbonyl trong sáng chế dùng để chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon được gắn với phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl [-C(=O)-]. Ví dụ về các gốc này có thể kể đến và tốt hơn là: axetyl, propionyl, *n*-butyryl, isobutyryl, *n*-pentanoyl và pivaloyl.

(C₁-C₄)-alkoxy trong sáng chế dùng để chỉ gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc này có thể kể đến và tốt hơn là: metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy và *tert*-butoxy.

(C₃-C₆)-xycloalkyl trong sáng chế dùng để chỉ vòng cacbon một vòng bão hoà có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng. Ví dụ về các gốc này có thể kể đến và tốt hơn là: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Dị vòng có 4 đến 6 cạnh trong sáng chế dùng để chỉ dị vòng bão hoà một vòng có tổng số 4 đến 6 nguyên tử vòng chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm gồm N, O, S và S(O)₂ và được gắn qua nguyên tử cacbon hoặc tùy ý qua nguyên tử nitơ trên vòng. Tốt hơn là, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ trên vòng và có thể còn chứa một nguyên tử khác loại nữa trên vòng từ nhóm gồm N và O. Các ví dụ có thể được kể đến là: azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrolidiny, pyrazolidiny, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, 1,2-oxazolidiny, 1,3-oxazolidiny, 1,3-thiazolidiny, piperidiny, piperaziny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,2-oxazinanyl, morpholiny và thiomorpholiny. Tốt hơn là, pyrolidiny, piperidiny, piperaziny và morpholiny.

Heteroaryl 5 cạnh trong sáng chế dùng để chỉ dị vòng thơm (vòng thơm khác loại) có tổng số 5 nguyên tử vòng, chứa lên tới ba dị nguyên tử vòng giống nhau hoặc khác nhau từ nhóm gồm N, O và S và được gắn qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc tùy ý qua nguyên tử nitơ trên vòng. Tốt hơn là, heteroaryl 5 cạnh chứa một nguyên tử nitơ trên vòng và một hoặc hai nguyên tử khác loại khác nữa trên vòng từ nhóm gồm N, O và S. Các ví dụ có thể được kể đến là: furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2-oxazolyl (isoxazolyl), 1,3-oxazolyl, 1,2-thiazolyl (isothiazolyl), 1,3-thiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl và 1,3,4-thiadiazolyl. Tốt hơn là, 1,2-oxazolyl (isoxazolyl), 1,3-oxazolyl, 1,2-thiazolyl (isothiazolyl), 1,3-thiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl và 1,3,4-thiadiazolyl.

Trong sáng chế này, tất cả các gốc xuất hiện nhiều hơn một lần được xác định độc lập với nhau. Khi các gốc trong các hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Việc thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên. Việc thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau là được đặc biệt ưu tiên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là flo nằm ở vị trí *para* tương ứng với nhóm ACH_2O ,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

L^1 là etan-1,2-diyl,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

L^1 là 1,4-phenylen,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

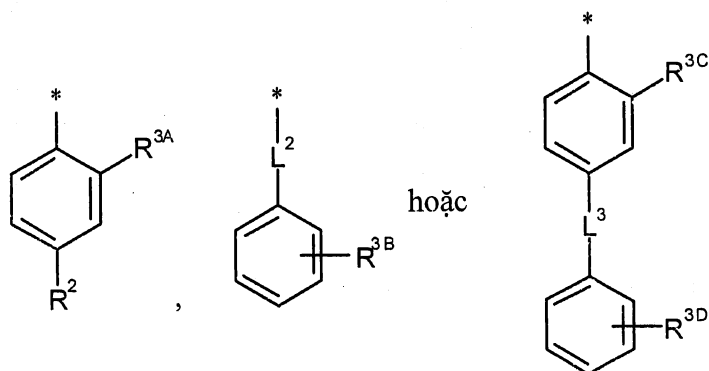
Các hợp chất được ưu tiên trong sáng chế này là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^2 là mạch thẳng (C_3-C_5)-alkandyl,

L^3 là liên kết, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$,

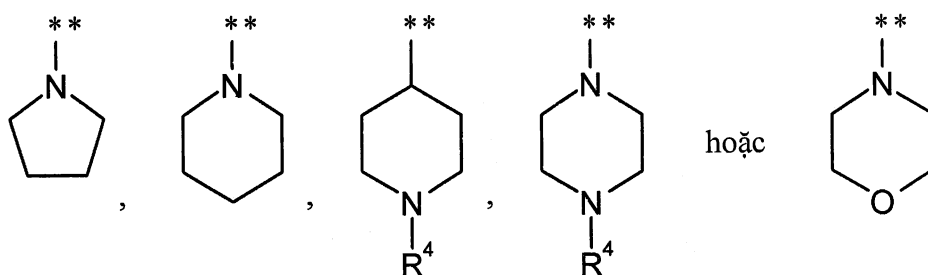
R^2 là (C_1-C_4)-alkyl có thể được thế lên tới ba lần bằng flo,

hoặc

là xyclopentyl hoặc xyclohexyl có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl và triflometyl,

hoặc

là dị vòng 5 hoặc 6 cạnh có công thức:



trong đó:

** biểu thị điểm gắn tương ứng với nhóm phenyl liền kề

và

R^4 là metyl, axetyl hoặc propionyl,

hoặc

là heteroaryl có 5 cạnh được chọn từ nhóm gồm 1,2-oxazolyl, 1,3-oxazolyl, 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl và 1,3,4-thiadiazolyl,

trong đó mỗi nhóm heteroaryl nêu trên có thể được thế bằng metyl hoặc triflometyl

và

trong đó 1,2-oxazolyl, 1,3-oxazolyl, 1,2-thiazolyl và 1,3-thiazolyl có thể được ngưng tụ với vòng phenyl mà một phần của nó có thể được thế bằng flo, clo, xyano, metyl, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{3A} là hydro, flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

R^{3B} là hydro, flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy hoặc triflometoxy,

R^{3C} là hydro, flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

và

R^{3D} là hydro, flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy hoặc triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

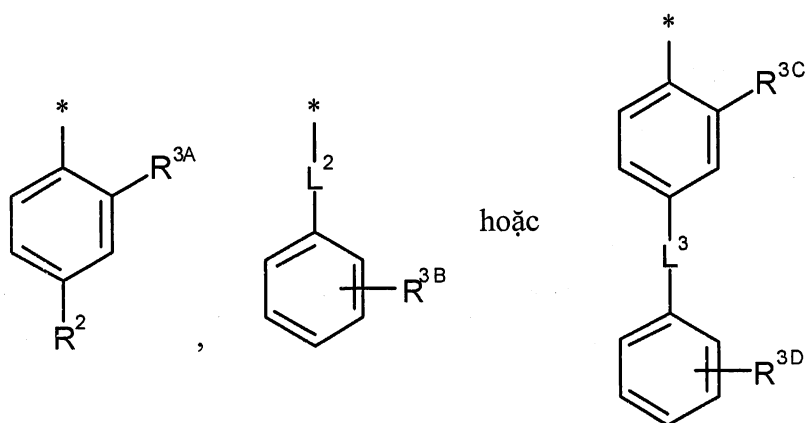
Các hợp chất cụ thể được ưu tiên trong sáng chế này là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^2 là mạch thẳng (C₃-C₅)-alkandiyl,

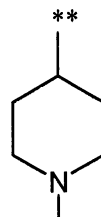
L^3 là liên kết, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$,

R^2 là (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế lên tới ba lần bằng flo,

hoặc

là xyclopentyl hoặc xyclohexyl có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl và triflometyl,

hoặc



là dị vòng 6 cạnh có công thức R^4 trong đó:

$**$ biểu thị điểm gắn với nhóm phenyl liền kề

và

R^4 là metyl, axetyl hoặc propionyl,

hoặc

là 1,3-benzoxazol-2-yl, 1,2-benzoxazol-3-yl hoặc 1,3-benzothiazol-2-yl có thể được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, triflometyl và triflometoxy,

R^{3A} là hydro, flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

R^{3B} là hydro, flo, clo, metyl, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{3C} là hydro, flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

và

R^{3D} là hydro, flo, clo, xyano, metyl, triflometyl hoặc triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

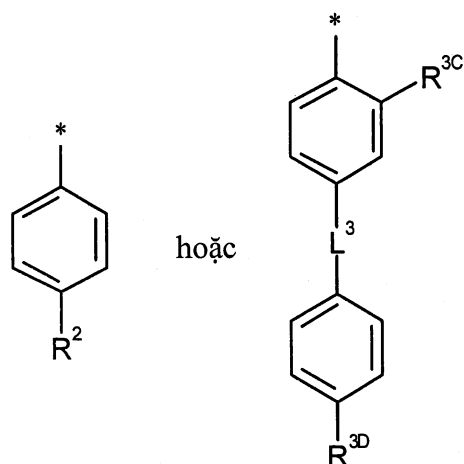
Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên trong sáng chế này là các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^3 là liên kết hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R^2 là *tert*-butyl, xyclohexyl, 4-(triflometyl)xyclohexyl hoặc 1,3-benzoxazol-2-yl có thể được thế bằng clo, xyano, metyl hoặc triflometyl,

R^{3C} là hydro hoặc clo,

và

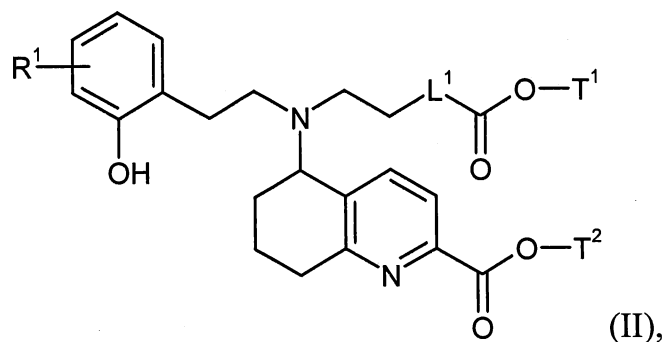
R^{3D} là hydro, flo hoặc triflometyl,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Định nghĩa về các gốc được nêu cụ thể trong các tổ hợp tương ứng hoặc các tổ hợp được ưu tiên của các gốc được thay thế bởi các định nghĩa của các gốc của các tổ hợp khác nếu cần, bất kể là tổ hợp cụ thể nào được nêu đối với các gốc này. Các tổ hợp gồm hai hoặc nhiều hơn hai khoảng ưu tiên nêu trên là được đặc biệt ưu tiên.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, đặc trưng ở chỗ:

[A] cho hợp chất có công thức (II)

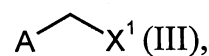


trong đó R¹ và L¹ có nghĩa như đã nêu trên

và

T¹ và T² giống nhau hoặc khác nhau và là (C₁-C₄)-alkyl,

phản ứng với hợp chất có công thức (III) với sự có mặt của bazơ



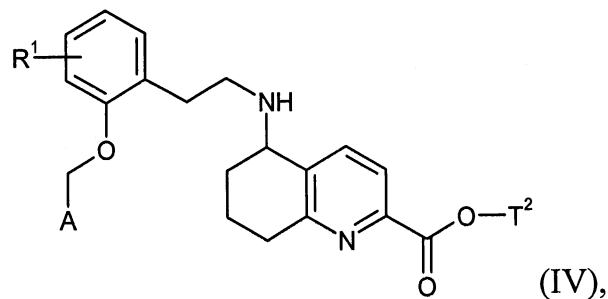
trong đó A có nghĩa như đã nêu trên

và

X¹ là nhóm rời chuyển, ví dụ như, clo, brom, iot, mesylat, triflat hoặc tosylat,

hoặc

[B] cho hợp chất có công thức (IV)

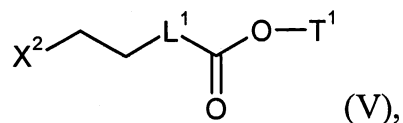


trong đó R¹ và A có nghĩa như đã nêu trên

và

T^2 là (C_1-C_4) -alkyl,

phản ứng với hợp chất có công thức (V) với sự có mặt của bazơ



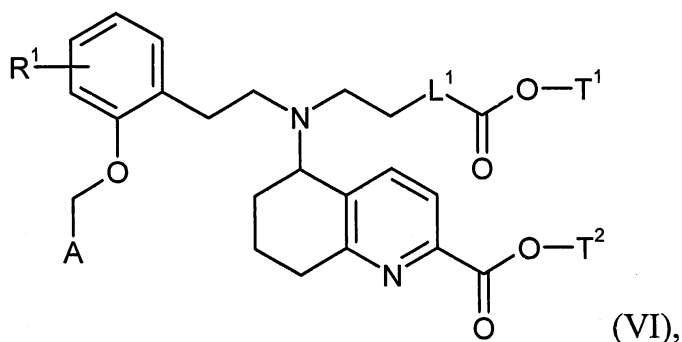
trong đó L^1 có nghĩa như đã nêu trên,

T^1 là (C_1-C_4) -alkyl,

và

X^2 là nhóm rời chuyển, ví dụ như clo, brom, iot, mesylat, triflat hoặc tosylat,

và tiếp theo, chuyển hóa hợp chất thu được tương ứng có công thức (VI)



trong đó R^1 , A, L^1 , T^1 và T^2 có nghĩa như đã nêu trên,

bằng cách thủy phân nhóm este $-C(O)OT^1$ và $-C(O)OT^2$ thành axit đicarboxylic tương ứng có công thức (I)

và các hợp chất có công thức (I) thu được theo cách này tùy ý được tách thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tùy ý được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc axit thích hợp thành solvat, muối của chúng và/hoặc solvat của muối này.

Các dung môi thích hợp để dùng trong các bước $(II) + (III) \rightarrow (VI)$ và $(IV) + (V) \rightarrow (VI)$ của quy trình là, ví dụ, các ete như dietylete, diisopropylete, methyltert-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan hoặc bis-(2-metoxyetyl)ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, pentan, hexan, heptan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, hoặc các dung môi không proton lưỡng cực như axeton, metyletylketon, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit (DMF), *N,N*-dimetylxetamit (DMA), dimetylsulphoxit (DMSO), *N,N'*-dimetylpropylenure

(DMPU) hoặc *N*-methylpyrrolidinon (NMP). Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là, sử dụng axetonitril hoặc dimethylformamit.

Các bazơ phù hợp cho các bước (II) + (III) $\rightarrow$ (VI) và (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) của quy trình tốt hơn là các cacbonat của kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, các alkoxit của kim loại kiềm như natri metoxit hoặc kali metoxit, natri etoxit hoặc kali etoxit hoặc natri *tert*-butoxit hoặc kali *tert*-butoxit, các hydrua của kim loại kiềm như natri hydrua hoặc kali hydrua, các amit như natri amit, lithi bis(trimetylsilyl)amit hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc các hợp chất cơ kim như *n*-butyllithi hoặc phenyllithi. Bazơ được sử dụng tốt hơn là natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesicacbonat. Trong một số trường hợp, việc bổ sung chất xúc tác alkyl hóa, ví dụ như, lithi bromua, natri iôđua hoặc kali iôđua, tetra-*n*-butylamoni bromua hoặc benzyltriethylamoni clorua có thể có lợi.

Các phản ứng (II) + (III) $\rightarrow$ (VI) và (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +150°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +50°C đến +100°C.

Việc thủy phân các nhóm este -C(O)OT¹ và -C(O)OT² ở bước (VI) $\rightarrow$ (I) của quy trình được tiến hành theo các phương pháp thông thường bằng cách xử lý các este này bằng axit hoặc bazơ trong các dung môi trơ, trong đó ở trường hợp sau, muối được tạo thành ban đầu được chuyển hóa thành axit carboxylic tự do bằng cách xử lý bằng axit. Trong trường hợp của *tert*-butyleste, việc tách loại este tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng axit.

Nếu các nhóm T¹ và T² là khác nhau, việc thủy phân có thể tùy ý được thực hiện đồng thời trong phản ứng một bình hoặc trong hai bước phản ứng riêng biệt.

Các dung môi trơ thích hợp để dùng cho các phản ứng này là nước hoặc các dung môi hữu cơ thường dùng cho phản ứng tách loại este. Tốt hơn là, các dung môi này bao gồm các rượu như metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol hoặc *tert*-butanol, hoặc các ete như dietylete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc 1,2-dimetoxyetan, hoặc các dung môi khác như điclometan, axeton, metyletylketon, *N,N*-dimethylformamit hoặc dimetylsulphoxit. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi này. Trong trường hợp thủy phân este nhờ bazơ, tốt hơn là, sử dụng hỗn hợp gồm nước và dioxan, tetrahydrofuran, metanol, etanol, dimethylformamit và/hoặc dimetylsulphoxit. Trong trường hợp phản ứng với axit trifloaxetic, tốt hơn là sử dụng điclometan, và trong trường hợp phản ứng với hydro clorua, tốt hơn là sử dụng tetrahydrofuran, dietylete, dioxan hoặc nước.

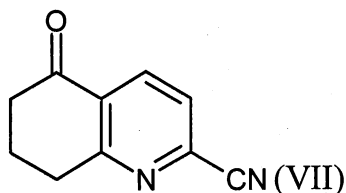
Các bazơ phù hợp là các bazơ vô cơ thông dụng. Ví dụ về các bazơ này bao gồm các hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như, ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc bari hydroxit, hoặc các cacbonat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc canxi cacbonat. Tốt hơn là, lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Thông thường, các axit thích hợp để tách loại este là axit sulphuric, hydro clorua / axit clohydric, hydro bromua/axit bromhydric, axit phosphoric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit toluensulphonic, axit metansulphonic hoặc axit triflometansulphonic hoặc hỗn hợp của nó, có bổ sung nước nếu thích hợp. Tốt hơn là, hydro clorua hoặc axit trifloaxetic trong trường hợp *tert*-butyleste và axit clohydric trong trường hợp metyl este.

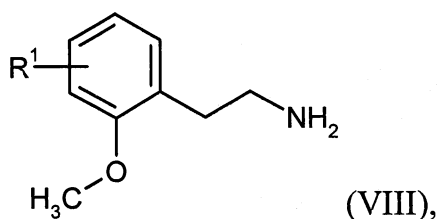
Việc tách loại este thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến +120°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +80°C.

Các bước của quy trình nêu trên có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất thường, cao hoặc thấp (ví dụ nằm trong khoảng từ 50Kpa (0,5bar) đến 500Kpa (5bar); thông thường, tất cả các phản ứng được thực hiện ở áp suất khí quyển.

Về phần mình, các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bằng cách chuyển hoá 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-cacbonitril (VII)

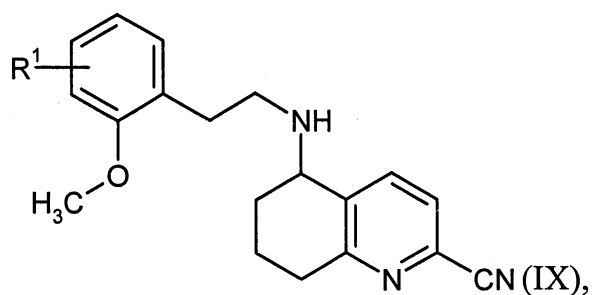


nhờ phản ứng amin hóa khử với 2-(2-metoxyphenyl)etylamin có công thức (VIII)



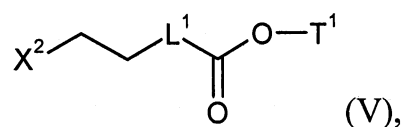
trong đó R¹ có nghĩa như đã nêu trên

thành amin bậc hai có công thức (IX)



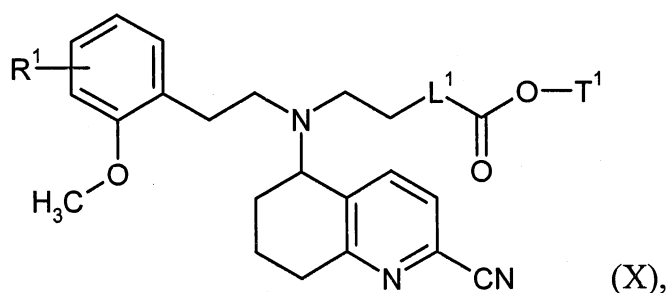
trong đó R¹ có nghĩa như đã nêu trên,

sau đó alkyl hóa bằng hợp chất có công thức (V) với sự có mặt của bazơ



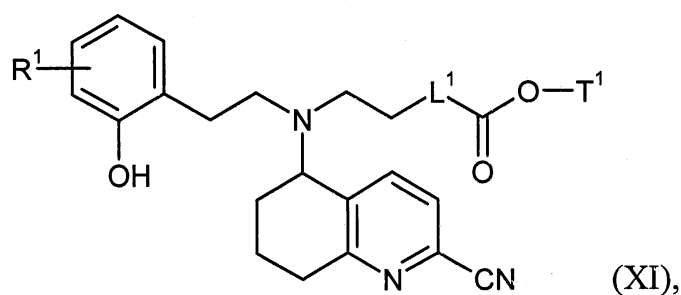
trong đó L¹, T¹ và X² có nghĩa như đã nêu trên

để thu được amin bậc ba có công thức (X)



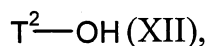
trong đó L¹, R¹ và T¹ có nghĩa như đã nêu trên,

tiếp theo, loại nhóm phenol methyl ete bằng cách xử lý với bo tribromua hoặc hydro bromua và cuối cùng chuyển hóa hợp chất thu được có công thức (XI)



trong đó L¹, R¹ và T¹ có nghĩa như đã nêu trên

bằng cách dung môi phân hóa nhóm nitril bằng rượu có công thức (XII) có xúc tác bởi axit



trong đó T^2 có nghĩa đã nêu trên đây

thành dicarboxylic este có công thức (II).

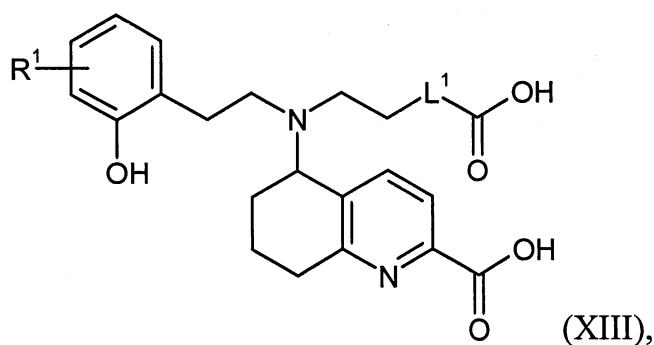
Phản ứng (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) được tiến hành trong dung môi thông dụng đối với các phản ứng amin hóa khử và trợ trong các điều kiện phản ứng, nếu thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác là axit và / hoặc chất loại nước. Các dung môi này bao gồm, ví dụ, tetrahydrofuran, toluen, điclorometan, 1,2-đicloetan, *N,N*-dimetylformamit và các rượu như metanol, etanol, *n*-propanol hoặc isopropanol; Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi như vậy. Tốt hơn là, sử dụng toluen, metanol và/hoặc etanol. Các chất xúc tác thích hợp là các axit hữu cơ thông dụng như axit axetic hoặc axit *p*-toluensulphonic.

Chất khử cụ thể thích hợp cho các phản ứng amin hóa này là các bohydrua, ví dụ như, natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxi bohydrua hoặc tetra-*n*-butylamonibohydrua; Tốt hơn là, sử dụng natri bohydrua.

Phản ứng (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) tốt hơn là được thực hiện theo quy trình hai bước ban đầu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +50°C đến +120°C (đối với phản ứng ngưng tụ imin) và tiếp theo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +30°C (đối với phản ứng khử bohydrua).

Đối với dung môi, bazơ và nhiệt độ, phản ứng alkyl hóa ở bước (IX) + (V) $\rightarrow$ (X) của quy trình được tiến hành trong các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện được mô tả ở trên đối với phản ứng (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI).

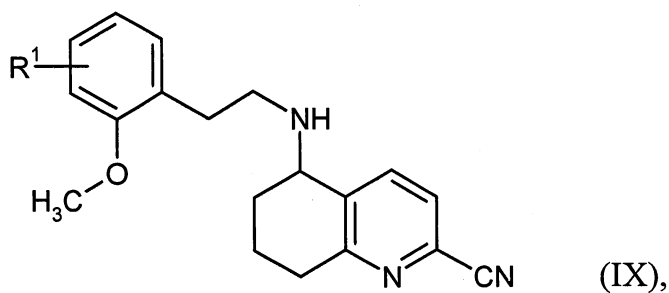
Việc tách loại nhóm phenol metyl ete ở bước (X) $\rightarrow$ (XI) của quy trình được tiến hành theo các phương pháp thông thường bằng cách xử lý với bo tribromua trong điclorometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến +10°C hoặc bằng cách gia nhiệt với dung dịch chứa hydro bromua trong axit axetic băng hoặc nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ +100°C đến +130°C. Nếu trong các điều kiện phản ứng này, nhóm este $-C(O)OT^1$ và/hoặc nhóm nitril được thủy phân đồng thời hoàn toàn hoặc một phần, axit dicarboxylic có công thức (XIII)



trong đó L^1 và R^1 có nghĩa như đã nêu trên,

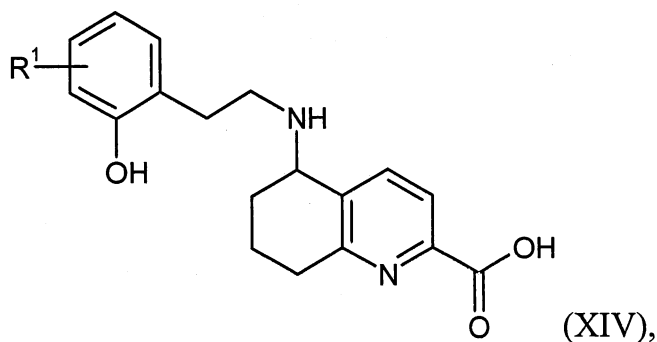
được tạo thành theo cách này có thể được este hóa lại thành este của axit dicarboxylic có công thức (II), ví dụ bằng cách xử lý tiếp bằng metanol hoặc etanol với sự có mặt của hydro clorua hoặc thionyl clorua [$T^1 = T^2 =$ metyl hoặc etyl trong (II)].

Các hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế bằng cách ban đầu chuyển hóa hợp chất có công thức (IX) nêu trên



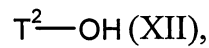
trong đó R^1 có nghĩa như đã nêu trên

với sự trợ giúp của dung dịch nước axit bromhydric thành axit hydroxycarboxylic có công thức (XIV)



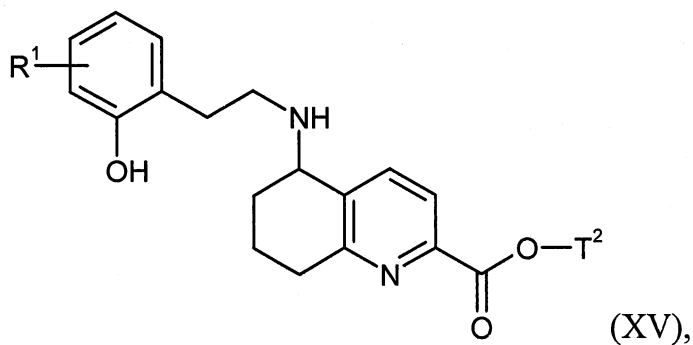
trong đó R^1 có nghĩa như đã nêu trên,

tiếp theo este hóa bằng rượu có công thức (XII) với sự có mặt của chất xúc tác axit



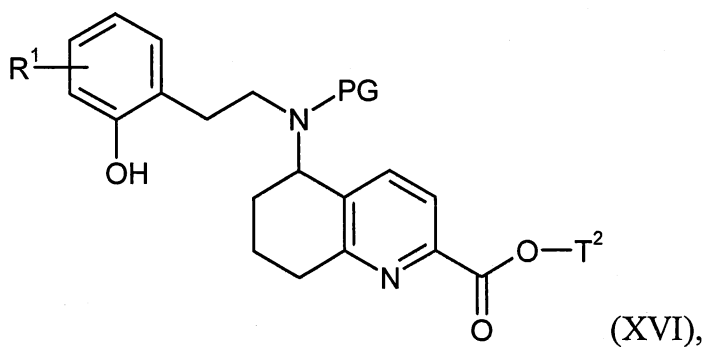
trong đó T^2 có nghĩa như đã nêu ở trên

để thu được hợp chất có công thức (XV)



trong đó R^1 và T^2 có nghĩa như đã nêu trên,

tiếp theo chuyển hóa hợp chất amin (XV) thành dẫn xuất được bảo vệ có công thức (XVI)

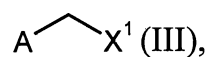


trong đó R^1 và T^2 có nghĩa như đã nêu trên

và

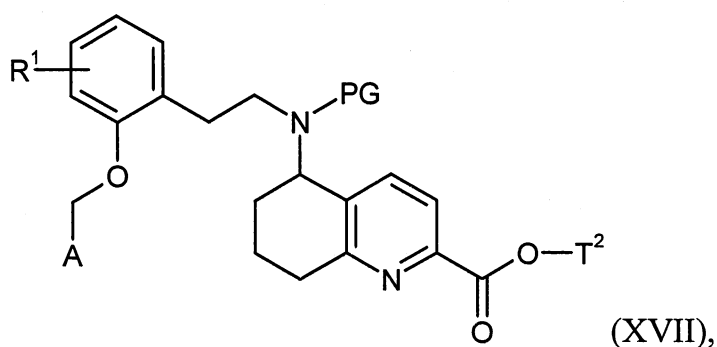
PG là nhóm bảo vệ amino tạm thời thích hợp, ví dụ như, *tert*-butoxycarbonyl,

tiếp theo alkyl hóa bằng hợp chất có công thức (III) với sự có mặt của bazơ



trong đó A và X^1 có nghĩa như đã nêu trên,

để thu được hợp chất có công thức (XVII)



trong đó A, PG, R¹ và T² có nghĩa như đã nêu trên,

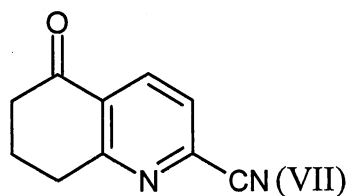
và cuối cùng loại nhóm bảo vệ tạm thời PG.

Phản ứng biến đổi (IX) → (XIV) → (XV) được tiến hành theo cách tương tự với cách nêu trên đối với trình tự phản ứng (X) → (XI) [hoặc (XIII)] → (II).

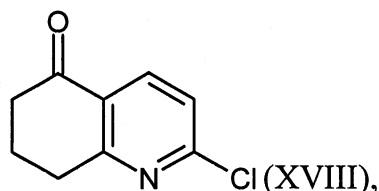
Các nhóm bảo vệ PG thích hợp trong hợp chất (XVI) là các nhóm bảo vệ amin thông dụng, cụ thể là các nhóm bảo vệ amin thuộc loại không phải benzylic carbamat, ví dụ như, allyloxycarbonyl (Alloc), *tert*-butoxycarbonyl (Boc) hoặc 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Trong bản mô tả này, nhóm bảo vệ PG được chọn sao cho các điều kiện để loại bỏ nó ở bước (XVII) → (IV) của quy trình là phù hợp với gốc este T² tương ứng được sử dụng. Việc đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ được thực hiện theo các phương pháp thông thường [xem T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 chẳng hạn]. Tốt hơn là, sử dụng nhóm *tert*-butoxycarbonyl (Boc).

Đối với dung môi, bazơ và nhiệt độ, phản ứng alkyl hóa ở bước (XVI) + (III) → (XVII) của quy trình được tiến hành trong các điều kiện phản ứng tương tự như các điều kiện nêu trên đối với phản ứng (II) + (III) → (VI).

Hợp chất có công thức (VII)



đã nêu ở trên là mới theo đúng nghĩa và có thể được điều chế bằng phản ứng trao đổi halogen/xyanua có xúc tác bởi paladi, đi từ hợp chất clo (XVIII)



hợp chất này đã biết từ các tài liệu (xem Sơ đồ phản ứng 1 dưới đây). Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng kẽm xyanua với sự trợ giúp của tetrakis(triphenylphosphin)paladi làm chất xúc tác trong dung môi lưỡng cực không proton như *N,N*-dimetylformamit hoặc *N,N*-dimetylaxetamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +80°C đến +150°C.

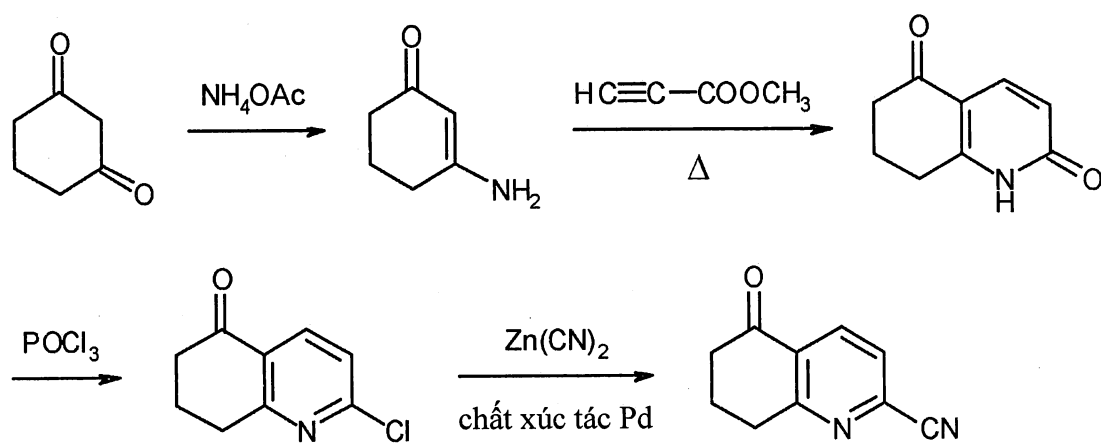
Các phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở áp suất thường, cao hoặc thấp (ví dụ nằm trong khoảng từ 50Kpa (0,5bar) đến 500Kpa (5bar); Nhìn chung, tất cả các phản ứng được thực hiện ở áp suất khí quyển.

Việc tách các hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân đối ảnh / hoặc chất đồng phân không đối quang tương ứng, nếu thích hợp, cũng có thể được thực hiện ở giai đoạn các hợp chất (II), (IV), (VI), (IX), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI) hoặc (XVII), sau đó được cho phản ứng tiếp theo ở dạng riêng biệt theo các trình tự quy trình nêu trên. Việc tách các chất đồng phân lập thể như vậy có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong sáng chế này, tốt hơn là, sử dụng các quá trình sắc ký trên pha phân tách đối xứng hoặc bất đối; trong trường hợp hợp chất trung gian hoặc sản phẩm cuối là axit carboxylic, theo cách khác cũng có thể tách nhờ muối đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng bazơ bất đối.

Các hợp chất có công thức (III), (V), (VIII), (XII) và (XVIII) sẵn có trên thị trường hoặc được mô tả ở dạng nguyên thể trong các tài liệu, hoặc chúng có thể được điều chế theo cách mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, tương tự với các phương pháp được công bố trong các tài liệu. Nhiều quy trình cụ thể và các tài liệu tham khảo để điều chế nguyên liệu ban đầu cũng có thể được tìm thấy trong phần thí nghiệm ở phần điều chế nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian.

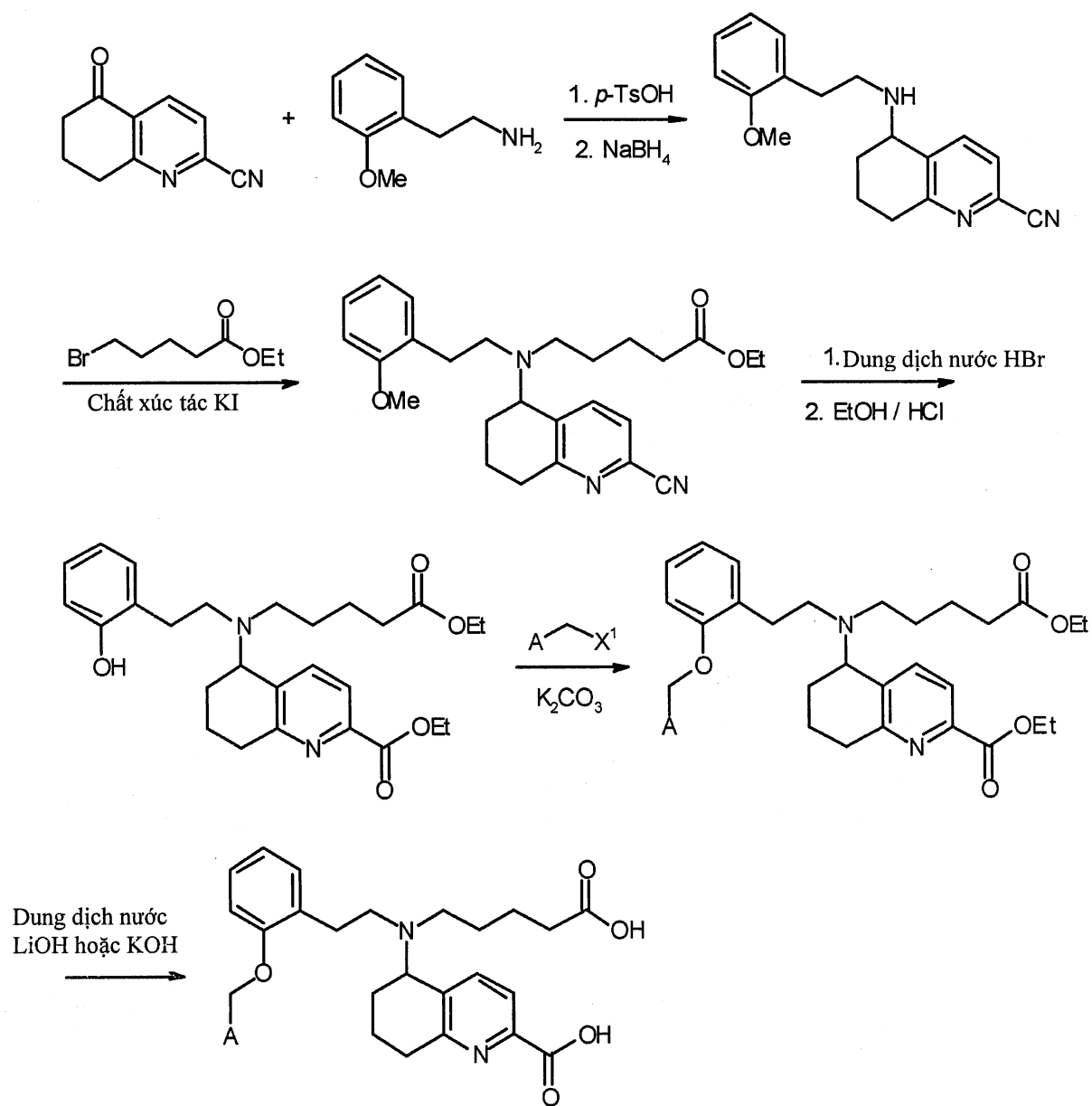
Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa dưới dạng ví dụ bởi các sơ đồ phản ứng dưới đây:

Sơ đồ 1

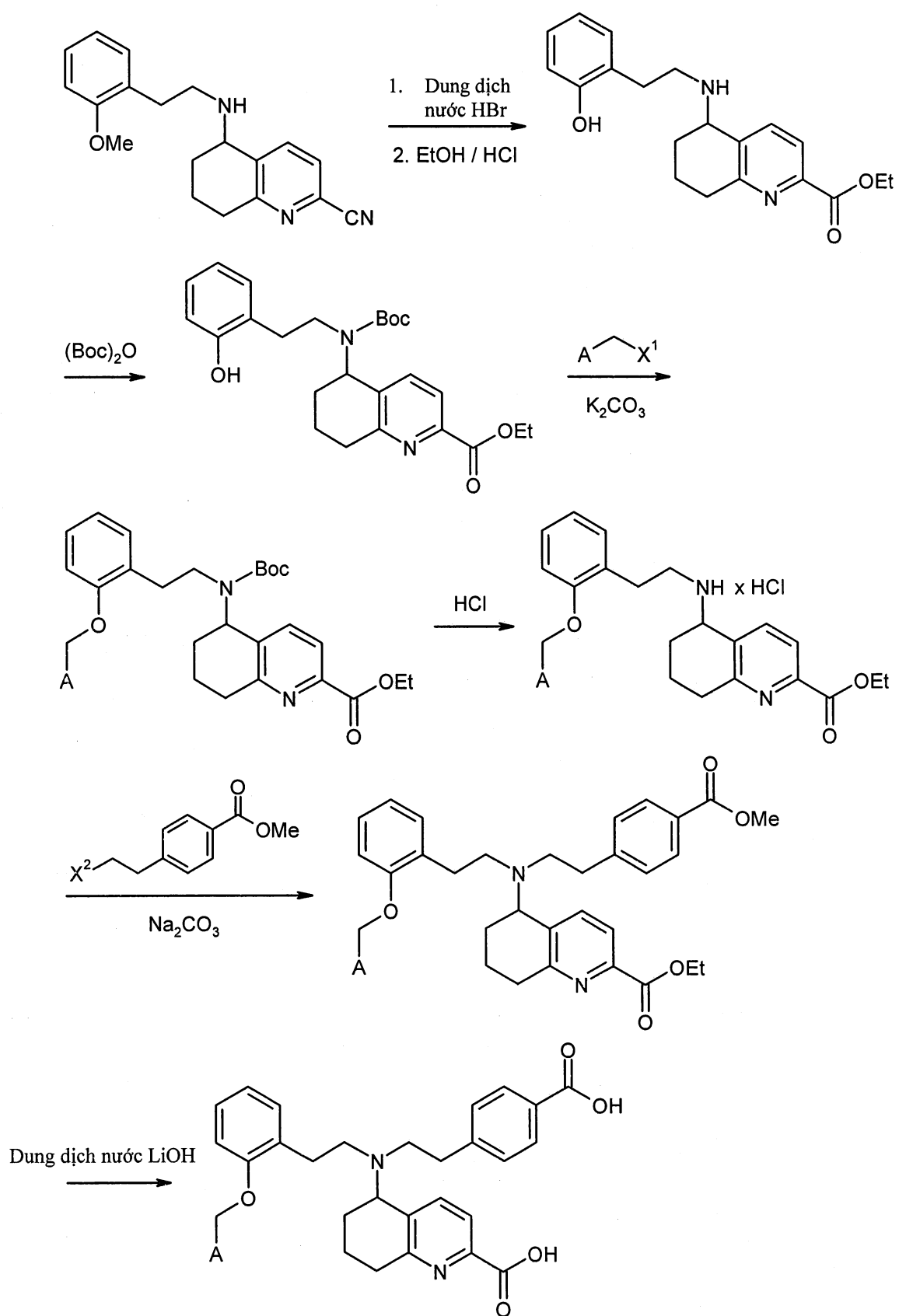


[cũng xem S. J. Stachel *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 240-244 (2012); M. Vanejevs *et al.*, *J. Med. Chem.* 51 (3), 634-647 (2008); G. R. Pettit *et al.*, *J. Org. Chem.* 33 (3), 1089-1092 (1968)].

Sơ đồ 2

[X¹ = Cl hoặc Br].

Sơ đồ 3

[$\text{X}^1 = \text{Cl}$ hoặc Br ; $\text{X}^2 = \text{Cl}$ hoặc I].

Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý hữu dụng và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các rối loạn ở người và động vật.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm ức chế, làm chậm, ngăn chặn, cải thiện, làm yếu, hạn chế, giảm, kìm hãm, đảo ngược hoặc chữa trị một bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, thương tổn hoặc sự suy giảm về mặt sức khỏe, sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ "điều trị".

Trong sáng chế này, thuật ngữ "ngăn ngừa", "phòng ngừa" hoặc "đề phòng" được sử dụng đồng nghĩa và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm nguy cơ mắc, nhiễm phải, bị hoặc có bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, thương tổn hoặc sự suy giảm về mặt sức khỏe, sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn, sự thương tổn hoặc sự suy giảm về mặt sức khỏe có thể đạt được một phần hoặc hoàn toàn.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất hoạt hóa tiềm năng đối với guanylat xyclaza hòa tan. Chúng gây ra sự giãn mạch, sự ức chế kết tụ tiểu cầu và sự giảm huyết áp, cũng như sự gia tăng vi tuần hoàn và dòng chảy của máu trong mạch vành. Các hoạt tính này được gây ra do sự hoạt hoá trực tiếp không phụ thuộc haem của guanylatcyclaza hòa tan và sự gia tăng mức cGMP nội bào.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế còn có các đặc tính có lợi khác, cụ thể là tác dụng chọn lọc ở phổi của chúng (ngược lại với tác dụng toàn thân), thời gian lưu ở phổi của chúng và/hoặc khoảng thời gian tác dụng sau khi dùng trong phổi.

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch, tim phổi, huyết khối tắc mạch, xơ hóa và phổi.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong thuốc dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch và tim phổi, ví dụ như, huyết áp cao (bệnh tăng huyết áp), đau tim, bệnh mạch vành tim, chứng đau thắt ngực ổn định và không ổn định, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) và các dạng thứ phát của bệnh tăng huyết áp do phổi (PH), tăng huyết áp do thận, các rối loạn mạch ngoại biên và tim mạch, chứng loạn nhịp, chứng loạn nhịp tâm nhĩ và tâm thất và khả năng truyền dẫn suy yếu, ví dụ như, block nhĩ-thất độ I-III, nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ, cuồng động tâm nhĩ, rung thất, cuồng động tâm thất, nhịp nhanh tâm thất, Nhịp nhanh xoắn đỉnh, ngoại tâm thu nhĩ-thất, ngoại tâm thu bộ nối nhĩ-thất, hội

chứng nút xoang bệnh, chứng ngất, nhịp nhanh vào lại nút nhĩ-thất, hội chứng Wolff-Parkinson-White, hội chứng mạch vành cấp tính (acute coronary syndrome - ACS), các rối loạn tim tự miễn (viêm màng ngoài tim, viêm màng trong tim, viêm van tim, viêm động mạch chủ, bệnh cơ tim), bệnh về cơ tim của vận động viên quyền anh, phình mạch, sốc như sốc tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc phản vệ, ngoài ra còn dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn huyết khối tắc mạch và thiếu máu cục bộ như thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, đột quy, chứng phì đại tim, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, tiền sản giật, rối loạn tim mạch do viêm, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên, sự hình thành các chứng phù nề, ví dụ như, phù phổi, phù não, phù thận hoặc phù do đau tim gây ra, giảm tưới máu ngoại biên, tổn thương tái tưới máu, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, microalbumin niệu, đau tim, loạn năng nội mô, tổn thương vi mạch và vĩ mạch (viêm mạch), và cũng như dùng để ngăn ngừa chứng tái phát hẹp van tim ví dụ sau khi điều trị tan huyết khối, thủ thuật tạo hình mạch bằng cách nong lòng mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasties - PTA), thủ thuật tạo hình mạch vành bằng cách nong lòng mạch qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasties - PTCA), cấy ghép tim và các phẫu thuật nối tắt.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "tăng huyết áp do phổi" bao hàm cả các dạng phụ tiên phát và thứ phát của nó, như được xác định dưới đây bởi phân loại của Dana Point theo nguyên nhân gây bệnh tương ứng của chúng [xem D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; M.M. Hoeper et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S85-S96]. Các dạng này bao gồm cụ thể là bệnh tăng huyết áp động mạch phổi nhóm 1 (PAH), mà không kể những dạng khác, bao gồm cả các dạng tự phát và di truyền (IPAH và FPAH, tương ứng). Ngoài ra, PAH cũng bao gồm tăng huyết áp liên tục do phổi ở trẻ sơ sinh và bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (APAH) có liên quan liên quan đến bệnh collagen, tổn thương shunt phổi hệ thống bẩm sinh, bệnh tăng huyết áp kịch phát, nhiễm HIV, sử dụng một số dược chất và thuốc nhất định (ví dụ các chất ức chế sự ngon miệng), với các rối loạn có hợp phần tĩnh mạch/mao mạch như rối loạn tắc tĩnh mạch phổi và u mao mạch phổi, hoặc với các rối loạn khác như các rối loạn thuộc tuyến giáp, bệnh dự trữ glycogen, bệnh Gaucher, chứng giãn mao mạch di truyền xuất huyết, bệnh hemoglobin, các rối loạn tăng sinh tủy xương và thủ thuật cắt bỏ lách. Nhóm 2 của hệ thống phân loại DanaPoint bao gồm các bệnh nhân PH mắc rối loạn tim phải có nguyên nhân, như tâm thất, tâm nhĩ hoặc các rối loạn van. Nhóm 3 bao gồm các dạng tăng huyết áp do phổi liên quan đến rối loạn phổi, ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive lung disease - COPD), bệnh phổi kẽ (interstitial lung disease - ILD), bệnh xơ hoá phổi (pulmonary fibrosis - IPF), và/hoặc chứng giảm

oxy hóa-huyết (ví dụ như hội chứng ngưng thở khi ngủ, giảm thông khí phế nang, bị bệnh sợ độ cao mạn tính, dị dạng di truyền). Nhóm 4 bao gồm các bệnh nhân PH bị các rối loạn huyết khối và/hoặc các rối loạn nghẽn mạch mạn tính, ví dụ trong trường hợp nghẽn mạch do huyết khối tắc mạch đối với động mạch phổi ở đầu gần và xa (CTEPH) hoặc nghẽn mạch không do huyết khối (ví dụ như do các rối loạn khối u, các ký sinh trùng, vật thể lạ). Dạng tăng huyết áp do phổi ít gặp hơn, như ở các bệnh nhân bị bệnh saccoit, chứng mô bào huyết X hoặc u bạch huyết, được tóm tắt ở nhóm 5.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "đau tim" bao gồm cả các dạng đau tim cấp tính và mạn tính, và cũng bao gồm cả các loại bệnh cụ thể hơn hoặc có liên quan, như đau tim mất bù cấp tính, đau tim bên phải, đau tim bên trái, suy tim toàn bộ, thiếu máu cục bộ bệnh về cơ tim, bệnh giãn cơ tim, bệnh trương cơ tim, bệnh về cơ tim tự phát, khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, đau tim liên quan đến khuyết tật van tim, hẹp van hai lá, thiếu hụt van hai lá, hẹp van động mạch chủ, thiếu hụt van động mạch chủ, hẹp van ba lá, thiếu hụt van ba lá, hẹp van phổi, thiếu hụt van phổi, khuyết tật van tim phối hợp, viêm thuộc cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, đau tim do tiểu đường, bệnh về cơ tim do rượu, các rối loạn lưu trữ ở tim, và cũng như đau tim tâm trương và đau tim tâm thu.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng xơ cứng động mạch, rối loạn chuyển hóa lipid, giảm lipoprotein huyết, rối loạn mỡ máu, tăng triglycerit huyết, tăng lipid huyết, tăng lipid huyết phối hợp, tăng cholesterol huyết, thiếu beta-lipoprotein-huyết, bệnh steol thực vật (sitosterolemia), bệnh u vàng, bệnh Tangier, chứng béo, béo phì, và cũng như là hội chứng chuyển hóa.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa hiện tượng Raynaud tiên phát và thứ phát, các rối loạn vi tuần hoàn, khớp khiếm, ù tai, bệnh thần kinh ngoại biên và tự động, bệnh mao mạch do tiểu đường, bệnh vữa mạch do đái tháo đường gây ra, loét tứ chi do tiểu đường, hoại tử, hội chứng CREST, chứng ban đỏ, bệnh nấm móng và các rối loạn thấp khớp.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa sự tổn hại liên quan đến chứng thiếu máu cục bộ và/hoặc tái tưới máu đến các cơ quan hoặc mô, cũng như dùng làm các chất hỗ trợ cho các dung dịch tưới và bảo quản của các cơ quan, các phần của cơ quan, mô hoặc các phần của mô có nguồn gốc từ người hoặc động vật, cụ thể là dùng cho các can thiệp phẫu thuật hoặc trong lĩnh vực y học liên quan đến sự cấy ghép.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn về thận, đặc biệt là suy giảm chức năng thận nhẹ và suy thận. Trong sáng chế này, thuật ngữ suy giảm chức năng thận nhẹ và suy thận bao gồm cả các biểu hiện cấp tính và mạn tính của nó, cũng như các bệnh thận cơ bản hoặc có liên quan như giảm tưới máu thận, giảm huyết áp trong thẩm tách, bệnh đường niệu tắc, bệnh cầu thận, viêm thận-tiểu-cầu, viêm thận-tiểu-cầu cấp tính, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh ống thận-kẽ thận, bệnh thận như bệnh thận tiên phát và bẩm sinh, viêm thận, bệnh thận miễn dịch như sự thải loại mảnh ghép ở thận và bệnh thận gây ra do phức hệ miễn dịch, bệnh thận gây ra do các chất độc, bệnh thận gây ra do tác nhân tương phản, bệnh thận do tiểu đường và không do tiểu đường, viêm thận-bể thận, nang thận, xơ cứng thận, xơ cứng thận và hội chứng hư thận do cao huyết áp, có thể được mô tả đặc trưng trong quá trình chẩn đoán ví dụ bởi sự bài tiết creatinin và/hoặc nước giảm bất thường, nồng độ ure nitơ, kali và/hoặc creatinin huyết tăng bất thường, hoạt tính của các enzym thuộc thận, ví dụ như, glutamyl synthetaza, là thay đổi, nồng độ osmol/lít nước tiểu hoặc thể tích nước tiểu thay đổi, microalbumin niệu, macroalbumin niệu tăng, thương tổn cầu thận và tiểu động mạch, giãn ống thận, tăng phosphat huyết và/hoặc nhu cầu thẩm tách. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa di chứng do suy giảm chức năng thận nhẹ, ví dụ bệnh tăng huyết áp, bệnh phù phổi, đau tim, urê huyết, thiếu máu, nhiễu loạn do chất điện phân (ví dụ tăng canxi huyết, tăng natri huyết) và rối loạn chuyển hóa xương và hydrat cacbon.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tiết niệu, ví dụ hội chứng tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate syndrome - BPS), tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH), phì đại tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate enlargement - BPE), tắc nghẽn cổ bàng quang (bladder outlet obstruction - BOO), hội chứng đường tiết niệu dưới (lower urinary tract syndrome - LUTS), bàng quang tăng hoạt (overactive bladder - OAB) xuất phát từ thần kinh, tiểu không kiểm chế, ví dụ mixed, són tiểu cấp kỳ (urge incontinence - UUI), són tiểu khi tăng áp lực trong bụng (stress incontinence - SUI) hoặc són tiểu khi đầy bàng quang (overflow incontinence - OUI), đau chậu hông, và cũng như loạn chức năng cương và loạn năng tuyến sinh dục ở nữ giới.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn do hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic-obstructive pulmonary diseases - COPD), hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS) và thương tổn phổi cấp tính (acute lung injury - ALI), sự thiếu hụt alpha-1 antitrypsin (alpha-1 antitrypsin deficiency - AATD), bệnh xơ hoá phổi, tràn khí phổi (ví dụ tràn khí phổi gây ra do khói thuốc lá) và bệnh xơ nang (CF).

Các hợp chất được mô tả trong sáng chế cũng là các hợp chất có hoạt tính để phòng ngừa các rối loạn hệ thần kinh trung ương được đặc trưng bởi sự nhiễu loạn hệ thống NO/cGMP. Chúng đặc biệt thích hợp để cải thiện sự nhận thức, sự tập trung, tiếp thu hoặc trí nhớ sau khi suy giảm nhận thức như các suy giảm nhận thức xảy ra cụ thể là kết hợp với trạng thái/bệnh/hội chứng như suy giảm nhận thức nhẹ, suy giảm tiếp thu và trí nhớ do tuổi tác, mất trí do tuổi tác, sa sút trí tuệ liên quan đến mạch máu, chấn thương sọ-não, đột quỵ, sa sút trí tuệ xảy ra sau khi đột quỵ (sa sút trí tuệ sau đột quỵ), chấn thương sọ-não sau chấn thương, suy giảm khả năng tập trung nói chung, suy giảm khả năng tập trung ở trẻ nhỏ với các vấn đề về tiếp thu và trí nhớ, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy body, sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán bao gồm hội chứng Pick, bệnh Parkinson, liệt nhân tiến triển, sự sa sút trí tuệ với sự thoái hóa vỏ não và hạch nền, bệnh xơ cứng cơ bên (amyolateral sclerosis - ALS), bệnh Huntington, mất myelin, đa xơ cứng, thoái hóa đồi thị, sa sút trí tuệ Creutzfeld-Jacob, sa sút trí tuệ do HIV, tâm thần phân liệt kèm theo sự sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần Korsakoff. Chúng cũng thích hợp dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương như trạng thái lo lắng, căng thẳng và trầm cảm, loạn năng tuyến sinh dục có liên quan đến CNS và rối loạn giấc ngủ, và để kiểm soát các nhiễu loạn bệnh học về sự lượng thức ăn ăn vào, thuốc kích thích và các chất gây nghiện.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều hòa dòng máu não và do đó là những chất hữu hiệu để kiểm soát chứng đau nửa đầu. Chúng cũng thích hợp để phòng ngừa và kiểm soát di chứng của nhồi máu não (nhồi máu do đột quỵ) như đột quỵ, thiếu máu cục bộ não và chấn thương sọ-não. Tương tự, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để kiểm soát tình trạng đau.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có tác dụng chống viêm và vì vậy có thể được sử dụng làm các thuốc chống viêm để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết (SIRS), suy đa cơ quan (multiple organ failure - MODS, MOF), các rối loạn do viêm ở thận, các bệnh viêm ruột mạn tính (IBD, bệnh Crohn, UC), viêm tụy, viêm phúc mạc, các rối loạn do bệnh thấp khớp, các rối loạn ở da do viêm và các rối loạn ở mắt do viêm.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thích hợp dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn xơ hóa của các cơ quan bên trong, ví dụ của phổi, tim, thận, tủy xương và đặc biệt là của gan, và cũng như các rối loạn xơ hóa da và xơ hóa mắt. Trong sáng chế, thuật ngữ "các rối loạn xơ hóa" bao hàm đặc biệt là các rối loạn như xơ gan, xơ gan cổ trướng, bệnh xơ hoá phổi, xơ hóa màng trong tim, bệnh thận, viêm thận-tiểu-cầu, xơ hóa thận kẽ, thương tổn xơ hóa do bệnh đái tháo đường, xơ hóa tủy xương và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú,

u sùi, sẹo lồi, nốt ruồi, bệnh vồng mạc do đái tháo đường gây ra, tăng sinh dịch kính - vồng mạc và các rối loạn thuộc mô liên kết (ví dụ bệnh sacoit). Tương tự, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để thúc đẩy quá trình làm lành vết thương, để phòng trừ sự hình thành sẹo sau phẫu thuật, ví dụ do phẫu thuật tăng nhãn áp, và dùng làm mỹ phẩm cho da bị lão hóa và sùng hóa.

Do profin hoạt tính của chúng, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch và tim phổi như các dạng tiên phát và thứ phát của bệnh tăng huyết áp do phổi, đau tim, chứng đau thắt ngực và bệnh tăng huyết áp, và cũng dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn huyết khối tắc mạch, thiếu máu cục bộ, các rối loạn mạch, hệ vi tuần hoàn suy yếu, suy giảm chức năng thận nhẹ, các rối loạn xơ hóa và xơ cứng động mạch.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả còn bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên, bằng cách sử dụng ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với các hoạt chất khác nếu cần thiết. Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa, cụ thể là dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nêu trên. Các hoạt chất kết hợp có thể được nêu làm ví dụ và tốt hơn là:

□ nitrat hữu cơ và chất cho NO, ví dụ natri nitroprusside, nitroglycerin, isosorbit mononitrat, isosorbit đinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO dùng để xông;

□ các hợp chất ức chế quá trình thoái biến của guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphate - cGMP) và/hoặc adenosin monophosphate vòng (cyclic adenosine monophosphate - cAMP), ví dụ các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, cụ thể là các chất ức chế PDE 4 như roflumilast hoặc revamilast và các chất ức chế PDE 5 như sildenafilafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil hoặc lodenafil;

□ các chất kích thích guanylat xyclaza không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc haem, cụ thể là riociguat và các hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 và WO 2012/059549;

□ chất tương tự prostacyclin và các chất chủ vận thụ thể IP, ví dụ và tốt hơn là iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol hoặc NS-304;

□ chất đối kháng thụ thể nội mô, ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan;

□ các chất ức chế neutrophile elastaza ở người (human neutrophile elastase - HNE), ví dụ và tốt hơn là sivelestat hoặc DX-890 (Reltran);

□ các hợp chất ức chế dòng thác tải nạp tín hiệu, cụ thể là từ nhóm gồm các chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ và tốt hơn là dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib, masitinib hoặc tandutinib;

□ các chất ức chế Rho kinaza, ví dụ và tốt hơn là fasudil, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049;

□ các chất chống nghẽn mạch được sử dụng, ví dụ, để điều trị bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (chronic-obstructive pulmonary disease - COPD) hoặc hen phế quản, ví dụ và tốt hơn là các chất giả thụ thể beta được dùng qua đường xông hoặc dùng toàn thân (ví dụ như bedoradrine) hoặc các chất chống nhày được dùng qua đường xông;

□ các chất chống viêm và/hoặc chống miễn dịch được sử dụng, ví dụ để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen phế quản hoặc bệnh xơ hoá phổi, ví dụ và tốt hơn là các corticosteroid, flutiform, pirfenidon, axetylxystein, azathioprin hoặc BIBF-1120 được dùng toàn thân hoặc được dùng theo đường xông;

□ các chất hóa trị liệu được sử dụng, ví dụ, để điều trị sự tạo u phổi hoặc các cơ quan khác;

□ các hoạt chất được dùng để điều trị các rối loạn phổi theo đường toàn thân và/hoặc theo đường xông, ví dụ để điều trị bệnh xơ nang (alpha-1-antitrypsin, aztreonam, ivacaftor, lumacaftor, ataluren, amikacin, levofloxacin), bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD) (LAS40464, PT003, SUN-101), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) và thương tổn phổi cấp tính (ALI) (interferon-beta-1a, traumakine), chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (VI-0521), giãn phế quản (manitol, ciprofloxacin), viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (cyclosporine, aztreonam) và nhiễm khuẩn huyết (pagibaximab, Voluven, ART-123);

□ các hoạt chất được dùng để điều trị chứng loạn dưỡng cơ, ví dụ idebenone;

□ các chất chống huyết khối, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm các chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc tiền phân huỷ fibrin;

□ các hoạt chất làm giảm huyết áp, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, chất đối kháng nội mô, các chất ức chế renin, các chất phong bế alpha, các chất phong bế beta, các chất đối kháng thụ thể khoáng-cocticoit và các chất lợi tiểu; và/hoặc

□ các hoạt chất làm thay đổi sự chuyển hóa chất béo, ví dụ và tốt hơn là từ nhóm gồm chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol, ví dụ như và tốt hơn là, HMG-CoA-reductaza hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế CETP, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thụ cholesterol, các chất ức chế lipaza, các chất hấp phụ axit mật có tính polyme, các chất ức chế tái hấp thụ axit mật và chất đối kháng lipoprotein(a).

Các chất chống huyết khối tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm gồm các chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất tiền phân huỷ fibrin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu, ví dụ và tốt hơn là aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế trombin, ví dụ và tốt hơn là ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin hoặc Clexan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và tốt hơn là tirofiban hoặc abciximab.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với heparin hoặc dẫn xuất heparin phân tử lượng thấp (low molecular weight - LMW).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và tốt hơn là coumarin.

Các chất làm giảm huyết áp tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, chất đối kháng nội mô, các chất ức chế renin, các chất phong bế alpha, các chất phong bế beta, chất đối kháng thụ thể khoáng corticoid và các chất lợi tiểu.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng canxi, ví dụ và tốt hơn là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất phong bế thụ thể alpha-1, ví dụ và tốt hơn là prazosin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất phong bế beta, ví dụ và tốt hơn là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng angiotensin AII, ví dụ và tốt hơn là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embursatan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế ACE, ví dụ và tốt hơn là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng nội mô, ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế renin, ví dụ và tốt hơn là aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng thụ thể khoáng corticoid, ví dụ và tốt hơn là spironolactone hoặc eplerenone.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất lợi tiểu, ví dụ và tốt hơn là furosemide, bumetanide, Torsemide, bendroflumethiazide, chlorthiazide, hydrochlorthiazide, hydroflumethiazide, methyclothiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone, acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide, glyxerol, isosorbit, manitol, amiloride hoặc triamterene.

Các chất làm thay đổi sự chuyển hóa chất béo tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm gồm các chất ức chế CETP, chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế tổng hợp cholesterol như HMG-CoA-reductaza hoặc các chất ức chế tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thụ cholesterol, chất hấp phụ axit mật polyme, các chất ức chế tái hấp phụ axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế CETP, ví dụ và tốt hơn là torcetrapib, (CP-5294/4), JJT-705 hoặc CETP-vaxxin (Avant).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và tốt hơn là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirome (CGS 26214).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế HMG-CoA-reductaza từ nhóm gồm các statin, ví dụ và tốt hơn là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế tổng hợp squalen, ví dụ và tốt hơn là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế ACAT, ví dụ và tốt hơn là avasimibe, melinamit, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế MTP, ví dụ và tốt hơn là implitapide, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với PPAR-gamma chất chủ vận, ví dụ và tốt hơn là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất chủ vận PPAR-delta, ví dụ và tốt hơn là GW 501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế hấp thụ cholesterol, ví dụ và tốt hơn là ezetimibe, tiqueside hoặc pamaqueside.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế lipaza, ví dụ và tốt hơn là orlistat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất hấp phụ axit mật polyme, ví dụ và tốt hơn là cholestyramine, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimide.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất ức chế tái hấp phụ axit mật, ví dụ và tốt hơn là các chất ức

chế ASBT (= IBAT), ví dụ như AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và tốt hơn là gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường với một hoặc nhiều tá dược được dụng trợ, không độc. Các thuốc này là hữu hiệu để dùng cho những mục đích nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng toàn thân và/hoặc tại chỗ. Nhằm mục đích này, chúng có thể được dùng qua đường thích hợp, ví dụ như qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, dùng trong phổi, qua mũi, dưới lưỡi, trên lưỡi, trong má, qua đường trực tràng, trên da, qua da, trong màng kết, hoặc dùng trong tai hoặc dùng dưới dạng mô cây hoặc stent.

Đối với những đường dùng này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng liều thích hợp.

Các dạng liều đã biết nhằm giải phóng nhanh và/hoặc giải phóng theo thời gian các hợp chất theo sáng chế, chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc dạng vô định hình và/hoặc hòa tan, ví dụ như viên nén (viên nén được bao hoặc không được bao, ví dụ với lớp bao tan trong ruột hoặc lớp bao tan chậm hoặc lớp bao không tan, kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc màng/xốp phân rã nhanh chóng trong khoang miệng, màng/đông khô, viên nang (ví dụ viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên tròn được bao đường, hạt, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch, thích hợp để dùng qua đường miệng.

Việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá có thể được thực hiện không kèm theo bước hấp thu (ví dụ như dùng trong tĩnh mạch, tiêm trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong thất lưng) hoặc bao gồm cả bước hấp thu (ví dụ tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm trong da, dùng qua da, hoặc trong màng bụng). Các dạng dùng thích hợp để dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá, không kể những dạng khác, là các chế phẩm để tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, đông khô hoặc bột vô trùng.

Các dạng dược phẩm để xông (ngoài những dạng khác, bột hít, thuốc xông, sol khí), nhỏ mũi, dung dịch, dạng xịt; viên nén dùng cho lưỡi, dưới lưỡi hoặc trong má, phim/xốp hoặc viên nang, thuốc đạn, các chế phẩm để dùng cho tai và mắt, viên nang dùng cho âm đạo, hỗn dịch trong nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), hỗn dịch ưa

lipit, thuốc mỡ, kem, hệ trị liệu qua da (ví dụ cao dán), sữa, dịch đặc, bột, bột rắc, mảnh cấy hoặc stent là thích hợp đối với các đường dùng khác.

Việc dùng qua đường miệng, dùng trong phổi (hít) và trong tĩnh mạch là được ưu tiên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hoá thành các dạng dùng đã nêu. Điều này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách trộn với tá dược được dụng trợ, không độc. Các tá dược này bao gồm, không kể các loại khác, các chất mang (ví dụ vi tinh thể xenluloza, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ như chất lỏng polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ natri đodexyl sulphat, polyoxysorbitan oleat), chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrrolidon), polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ albumin), chất làm ổn định (ví dụ như các chất chống oxy hoá như, Ví dụ, axit ascorbic), các chất màu (ví dụ như chất màu vô cơ, ví dụ như, oxit sắt) và các chất giấu vị và/hoặc các chất tạo mùi.

Việc dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá với lượng dùng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5mg/kg thể trọng được chứng minh là có lợi để đạt được kết quả cao. Để dùng thuốc qua đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và đặc biệt tốt nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng. Để dùng trong phổi, lượng này thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50mg mỗi lần xông.

Tuy nhiên, nếu cần, lượng này có thể đi chệch khỏi những lượng đã nêu, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng riêng đối với mỗi hoạt chất, loại chế phẩm và thời gian hoặc khoảng cách giữa mỗi lần dùng. Do vậy, trong một số trường hợp, lượng nhỏ hơn lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ, trong khi trong các trường hợp khác cần một lượng lớn hơn giới hạn trên đã nêu. Khi lượng tương đối lớn được dùng, nên phân chia chúng thành một số lượng lớn liều đơn mỗi ngày.

Các phương án sau đây minh họa sáng chế. Sáng chế không giới hạn ở những ví dụ này.

Dữ liệu phần trăm trong các thử nghiệm và phần ví dụ sau đây, trừ khi có quy định khác, là tỷ lệ phần trăm theo khối lượng; các phần là phần theo khối lượng. Các dữ liệu tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và nồng độ của chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp được tính theo thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt và từ viết tắt chữ đầu của nhóm từ:

abs.	tuyệt đối
Ac	axetyl
aq.	chứa nước, dung dịch nước
Boc	<i>tert</i> -butoxycacbonyl
Ex	ví dụ
Bu	butyl
c	nồng độ
cat.	xúc tác
CI	ion hoá hóa học (trong MS)
d	ngày
TLC	sắc ký lớp mỏng
DCI	ion hoá hóa học trực tiếp (trong MS)
de	lượng dư đồng phân không đối quang
DMA	<i>N,N</i> -đimetylaxetamit
DMF	<i>N,N</i> -đimetylformamit
DMSO	đimetylsulphoxit
ee	lượng dư đồng phân đối ảnh
EI	ion hoá va chạm điện tử (trong MS)
ent	tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh
eq.	đương lượng
ESI	ion hoá nhờ phun điện (trong MS)

Et	etyl
GC	sắc ký khí
sat.	bão hoà
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng cao áp, hiệu năng cao
iPr	isopropyl
conc.	được cô
LC-MS	sắc ký lỏng-kết hợp phổ khối
Me	metyl
min	phút
MS	Phổ khối
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
Pr	propyl
rac	racemic, triệt quang
R _f	hệ số lưu (trong TLC)
RP	pha đảo (trong HPLC)
RT	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu (trong HPLC hoặc GC)
tBu	<i>tert</i> -butyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Ts	toluensulphonyl (tosyl)
UV	phổ cực tím
thể tích/thể tích	tỷ lệ theo thể tích (của dung dịch)

Các phương pháp GC-MS và LC-MS:

Phương pháp 1 (LC-MS):

Thiết bị: Hệ Waters Acquity SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,25ml axit formic nồng độ 99%, Pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; tốc độ dòng: 0,40ml/phút; tủ sấy: 50°C; phát hiện nhờ UV: 210-400nm.

Phương pháp 2 (LC-MS):

Thiết bị: Micromass Quattro Premier với Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 50mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, Pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 97% A $\rightarrow$ 0,5 phút 97% A $\rightarrow$ 3,2 phút 5% A $\rightarrow$ 4,0 phút 5% A; tốc độ dòng: 0,3ml/phút; tủ sấy: 50°C; phát hiện nhờ UV: 210nm.

Phương pháp 3 (LC-MS):

Thiết bị: Hệ Waters Acquity SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,25ml axit formic nồng độ 99%, Pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; tốc độ dòng: 0,40ml/phút; tủ sấy: 50°C; phát hiện nhờ UV: 208-400nm.

Phương pháp 4 (LC-MS):

Thiết bị: Hệ Waters Acquity SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 30mm x 2mm; pha động A: 1l nước + 0,25ml axit formic nồng độ 99%, Pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; tốc độ dòng: 0,60ml/phút; tủ sấy: 50°C; phát hiện nhờ UV: 208-400nm.

Phương pháp 5 (GC-MS):

Thiết bị: Thermo DFS, Trace GC Ultra; cột: Restek RTX-35, 15m x 200 μ m x 0,33 μ m; dòng heli có tốc độ không đổi: 1,20ml/phút; tủ sấy: 60°C; nhiệt độ đầu vào: 220°C; gradien: 60°C, 30°C/phút $\rightarrow$ 300°C (được duy trì trong 3,33 phút).

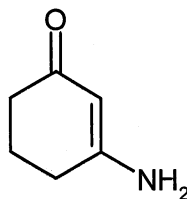
Phương pháp 6 (LC-MS):

Thiết bị: Hệ Waters Acquity SQD UPLC; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,25ml axit formic nồng độ 99%, Pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 95% A $\rightarrow$ 6,0 phút 5% A $\rightarrow$ 7,5 phút 5% A; tốc độ dòng: 0,35ml/phút; tủ sấy: 50°C; phát hiện nhờ UV: 210-400nm.

Nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian:

Ví dụ 1A

3-aminocyclohex-2-en-1-on



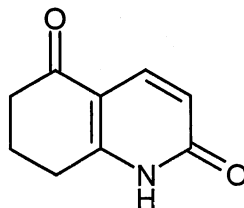
Gia nhiệt dung dịch chứa 250g (2,2mol) cyclohexan-1,3-dion và 180,45g (2,3mol) amoniacetat trong 1,3 lít toluen trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ bằng cách sử dụng thiết bị tách nước với thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Xử lý phần còn lại trong 1,3 lít etyl axetat và 100ml metanol và gia nhiệt đến 110°C. Tiếp theo, lọc dung dịch trong khi đang nóng và làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bảo quản dung dịch này qua đêm ở khoảng 4°C trong tủ lạnh. Lọc chất kết tủa dạng tinh thể thu được và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được mẻ đầu tiên gồm 66,59g (0,60mol) sản phẩm nêu ở đề mục này. Cô dịch lọc thu hồi đến thể tích khoảng 800ml trong điều kiện áp suất thấp, gieo mầm kết tinh bằng một chút sản phẩm dạng tinh thể và sau đó bảo quản ở khoảng 4°C trong 12 ngày. Lọc chất kết tủa dạng tinh thể thu được và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được tiếp 13,28g (0,12mol) sản phẩm nêu ở đề mục này. Cô dịch lọc thu hồi đến khô trong điều kiện áp suất thấp. Hoà tan phần còn lại trong 100ml hỗn hợp gồm etyl axetat và metanol (10:1), đưa lên cột silicagel và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: etyl axetat/metanol 10:1). Thu được thêm 113,79g (1,02mol) sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. Theo cách này,

thu được tổng số 193,66g (1,74mol, 78% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ /phần triệu): 1,71-1,84 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 4,91 (s, 1H), 6,39-6,99 (br. s, 2H).

Ví dụ 2A

7,8-đihydroquinolin-2,5(1*H*,6*H*)-đion

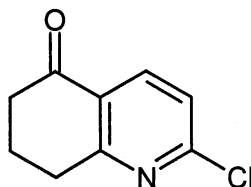


Gia nhiệt 113,79g (1,02mol) 3-aminoxyclohex-2-en-1-on và 114,37ml (1,19mol) metyl propionat ở 105°C trong 1 giờ đồng thời khuấy. Tiếp theo, gia nhiệt từ từ tiếp dung dịch đồng nhất sẫm màu thu được đến 170°C. Sau 20 phút (nhiệt độ: 135°C), nguyên liệu nhót được tạo thành, và có sự thoát khí đáng kể. Sau 15 phút nữa (nhiệt độ: 160°C), nguyên liệu phản ứng trở nên nhót hơn trong khi sự thoát khí giảm dần. Sau tổng số 42 phút, đạt đến nhiệt độ 170°C. Sau 13 phút nữa ở nhiệt độ này, làm nguội nguyên liệu phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, bổ sung 200ml diclometan, gia nhiệt hỗn hợp trong một thời gian ngắn và đưa vào bể siêu âm và lọc phần cặn tạo thành có dạng tinh thể ra khỏi hỗn hợp. Quá trình này được lặp lại một lần nữa với 200ml diclometan nữa. Gôm phần còn lại có dạng tinh thể thu được theo cách này lại, xử lý trong 1,6 lít metanol và tiếp theo gia nhiệt đồng thời khuấy cho đến khi chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, làm nguội từ từ dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và sau đó bảo quản trong tủ lạnh ở khoảng 4°C trong 2 ngày. Lọc chất kết tủa dạng tinh thể và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 47,65g (0,29mol, 29% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ /phần triệu): 1,90-2,07 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 12,06 (br. s, 1H).

Ví dụ 3A

2-cis-7,8-đihydroquinolin-5(6*H*)-on

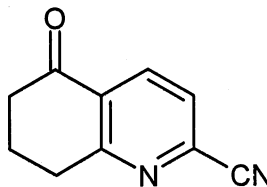


Trong môi trường nitơ, tạo huyền phù gồm 21,02g (0,13mol) 7,8-dihydroquinolin-2,5(1*H*,6*H*)-đion trong 100ml axetonitril (khan, < 30 phần triệu H₂O), và bổ sung 135,28ml (tỷ trọng 1,46g/ml, 1,29mol) photpho oxyclorea. Tiếp theo, hỗn dịch màu hơi vàng được gia nhiệt đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1,25 giờ. Tiếp theo, dung dịch trong suốt màu vàng thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 150ml toluen được bổ sung vào. Sau đó, dung dịch này được cô trên thiết bị bay hơi kiểu quay đến khoảng 100ml, và 150ml toluen nữa được bổ sung. Sau đó, dung dịch này được cô đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tiếp theo, 300ml etyl axetat được bổ sung vào dầu màu cam thu được. Tiếp theo, dung dịch được bổ sung một cách cẩn thận (do có sự thoát khí) vào 500ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và được khuấy trong 15 phút. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng 200ml etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được rửa hai lần bằng 250ml nước và một lần bằng 100ml dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đến khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 22,58g (0,12mmol, 96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 2,06-2,17 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ví dụ 4A

5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril



Trong môi trường nitơ, tạo huyền phù chứa 42,25g (0,23mol) 2-clo-7,8-dihydroquinolin-5(6*H*)-on, 54,64g (0,47mol) kẽm xyanua và 13,44g (0,01mol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi trong 200ml *N,N*-đimetylaxetamid khan (hàm lượng nước < 0,01%, đã được loại khí bằng nitơ trước khi sử dụng), được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn (được theo dõi bởi TLC, pha động ete dầu mỏ/etyl axetat 2:1), hỗn hợp phản ứng (huyền phù có màu xám) được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua

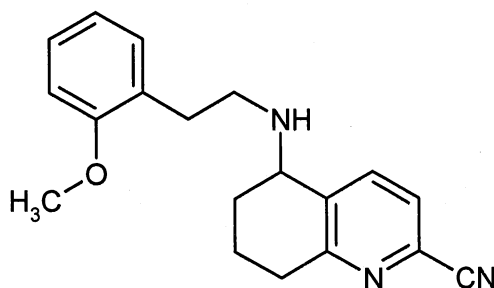
Celite, và bánh lọc được rửa bằng 500ml etyl axetat. Tiếp theo, 200ml dung dịch nước natri clorua bão hoà được bổ sung vào dung dịch hữu cơ thu được. Chất kết tủa màu trắng được tạo thành, được lọc khỏi và được loại bỏ. Pha hữu cơ được tách riêng, được rửa ba lần, mỗi lần bằng 200ml dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô đến khô. Phần còn lại thu được được đưa vào 20g silicagel và được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hộp lọc 80g; tốc độ dòng: 60ml/phút; pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 95:5→60:40 trong 40 phút, sau đó là chế độ đẳng dòng ete dầu mỏ/etyl axetat 60:40 trong 30 phút). Thu được 26,35g (0,15mmol, 66% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (EI): $m/z = 172$ (M)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/phần triệu): 2,19-2,30 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ví dụ 5A

rac-5-{[2-(2-metoxypheyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril



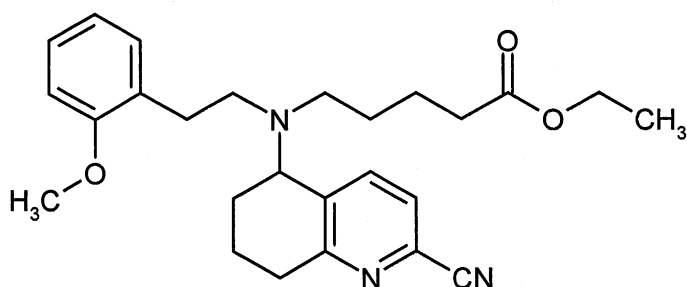
Hoà tan 41,10g (0,24mol) 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril trong 500ml toluen, và bổ sung 35,51ml (0,25mol) 2-(2-metoxypheyl)etylamin và 4,54 g (0,024mol) axit *p*-toluensulphonic monohydrat. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 5 giờ (bằng cách sử dụng thiết bị tách nước). Tiếp theo, dung dịch phản ứng được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được xử lý trong 500ml etanol (khan) và được làm lạnh đến 0°C đồng thời khuấy. Tiếp theo, thêm từ từ từng chút một (cẩn thận: hỗn hợp phản ứng tạo bọt) 18,06g (0,48mol) natriborohydrua vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng trên thiết bị bay hơi kiểu quay đến khoảng 100ml, và bổ sung 300ml nước và 300ml etyl axetat. Tách các pha và chiết pha nước hai lần, mỗi lần bằng 150ml etyl axetat. Rửa pha hữu cơ gộp lại hai lần, mỗi lần bằng 250ml dung dịch natri clorua bão hoà, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đến thể tích khoảng 150ml trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Dung dịch thu được theo cách này được đưa vào 50g silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hộp lọc 80g; tốc độ dòng: 75ml/phút; pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 85:15→50:50

trong 45 phút). Thu được 39,03g (0,10mol, hàm lượng 80%, 43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /phần triệu): 1,68-1,88 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,76-3,02 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,91 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,24 (tt, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Ví dụ 6A

rac-etyl 5-{(2-xyano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl)[2-(2-metoxypheyl)etyl]-amino}pentanoat

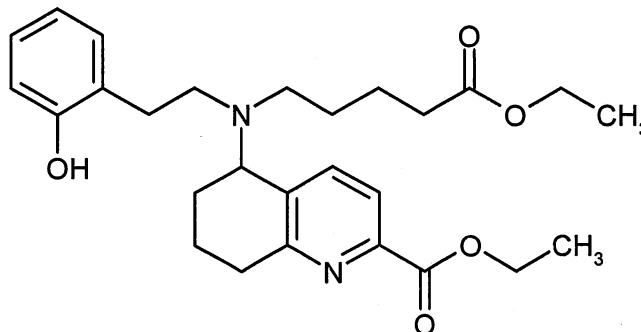


Bổ sung 17,07ml (0,11mol) etyl 5-bromopentanoat, 8,43g (0,05mol) kali iodua và 22,61g (0,21mol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 31,22g (0,10mol) 5-{{2-(2-metoxypheyl)etyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril trong 300ml axetonitril khan, và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu trong 4 ngày. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến thể tích khoảng 50ml trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Xử lý dung dịch thu được trong 250ml etyl axetat và 400ml dung dịch nước natri clorua bão hoà, và tiếp theo loại bỏ pha hữu cơ. Chiết pha nước hai lần, mỗi lần bằng 150ml etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Phần cặn thu được được đưa vào 25g silicagel và được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hộp lọc 80g; tốc độ dòng: 60ml/phút; pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 95:5→80:20 trong 30 phút). Thu được 28,39g (0,05mol, hàm lượng 80%, 52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu cam.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /phần triệu): 1,11-1,19 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,33-1,60 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,39-2,55 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,56-2,75 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,96-4,09 (m, 4H), 6,84 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ví dụ 7A

rac-etyl 5-((5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



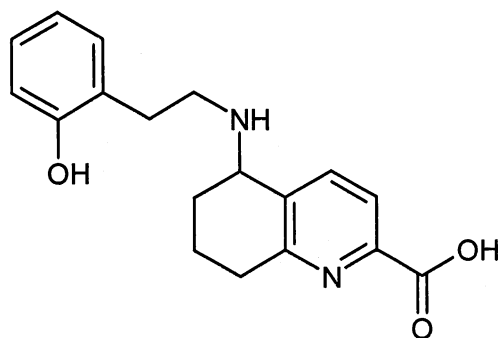
Xử lý 23,23g (0,05mol) etyl 5-((2-cyano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl)-[2-(2-metoxypheyl)etyl]amino}pentanoat trong 175ml axit bromhydric (48% trong nước) trong môi trường nitơ. Tiếp theo, gia nhiệt dung dịch giống sirô này đến 120°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Sau đó, làm nguội dung dịch phản ứng trong suốt màu vàng đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Tiếp theo, bổ sung 350ml etanol khan và 25ml dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan vào phần cặn thu được, và khuấy hỗn hợp ở 65°C qua đêm. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng trên thiết bị bay hơi kiểu quay đến khoảng 50ml, bổ sung cẩn thận 550ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào và chiết hỗn hợp ba lần, mỗi lần bằng 150ml etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Hoà tan phần cặn thu được (dầu màu nâu) trong 100ml etyl axetat, bổ sung 65g silicagel và cô hỗn hợp một lần nữa đến khô. Tiếp theo, tinh chế phần cặn bằng cách sắc ký cột trên silicagel (cột kim loại 58x8cm, 1600ml silicagel; pha động: etyl axetat/ete dầu mỏ 1:5, sau đó khoảng 3 lít 1:4, sau đó khoảng 3,5 lít 1:3). Thu được 9,43g (0,02mol, 38% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

MS (EI): $m/z = 468$ (M)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,12-1,19 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,35-1,61 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 3H), 2,22 (t, 2H), 2,40-2,62 (m, 2H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,62-2,78 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 4H), 4,32 (q, 2H), 6,62-6,75 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ví dụ 8A

Axit *rac*-5-[[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic

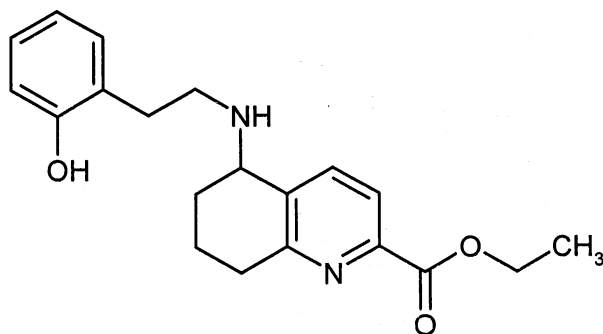


Xử lý 14,6g (47,5mmol) 5-([2-(2-metoxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril trong 100ml axit bromhydric (48% trong nước) và khuấy ở nhiệt độ sôi trong 5 giờ. Tiếp theo, làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và điều chỉnh đến độ pH 6 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà. Lọc hút tinh thể tạo thành, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Thu được 14,6g (46,76mmol, 98% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 313$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 9A

rac-etyl 5-([2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



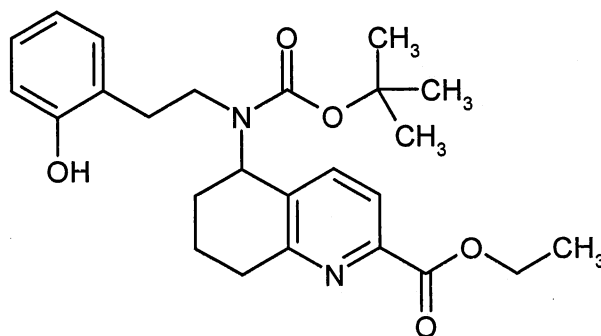
Bổ sung 645ml etanol khan và 52ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 25,8g (82,59mmol) axit 5-([2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic, và khuấy hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung trước tiên là etyl axetat và sau đó là dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Tiếp theo, tách riêng pha hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 23,9g (70,21mmol, 85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 0,57$ phút; $m/z = 341$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /phần triệu): 1,42 (t, 3H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,06-3,23 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,46 (q, 2H), 6,77 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H).

Ví dụ 10A

rac-etyl 5- $\{(\text{tert-butoxycarbonyl})[2-(2\text{-hydroxyphenyl})\text{etyl}]\text{amino}\}$ -5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



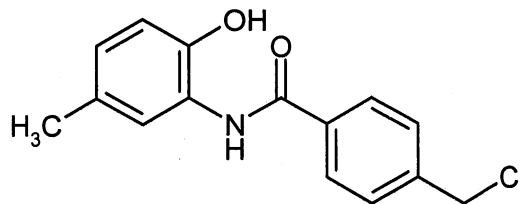
Hoà tan 23,85g (70,06mmol) etyl 5- $\{[2-(2\text{-hydroxyphenyl})\text{etyl}]\text{amino}\}$ -5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat trong 530ml điclorometan và làm lạnh đến 0°C đồng thời khuấy. Tiếp theo, bổ sung từ từ từng giọt dung dịch chứa 16,06g (73,56mmol) di-*tert*-butylđicarbonat trong 30ml điclorometan, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, cô dung dịch phản ứng đến khô và nghiền phần còn lại với etanol. Sau khi lọc, rửa bánh lọc lặp lại bằng etanol và tiếp theo làm khô bằng không khí. Thu được 27,2g (61,74mmol, 88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,19$ phút; $m/z = 441$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /phần triệu): 1,01-1,24 (m, 4H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,39-1,58 (m, 5H), 1,65-1,90 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 3H), 2,64-3,00 (m, 5H), 3,14-3,55 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu H_2O), 4,32 (q, 2H), 4,63-4,85 (m, 0,5H), 5,08-5,30 (m, 0,5H), 6,59-6,83 (m, 2H), 6,91-7,14 (m, 2H), 7,40-7,64 (m, 1H), 7,79-7,87 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ví dụ 11A

4-(clometyl)-*N*-(2-hydroxy-5-metylphenyl)benzamid

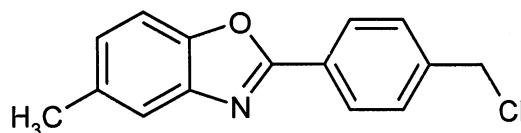


Bổ sung 37,52g (446,6mmol) natri bicacbonat vào 50g (406mmol) 2-amino-4-metylphenol trong 250ml 2-metoxyetanol đồng thời khuấy. Tiếp theo, 84,4g (446,6mmol) 4-clometylbenzoylclorua, được hoà tan trong 250ml 2-metoxyetanol, được thêm nhỏ giọt vào dung dịch này trong 15 phút. Trong suốt thời gian này, quan sát thấy nhiệt độ phản ứng tăng từ nhiệt độ trong phòng đến 40°C. Sau 4 giờ khuấy, bổ sung 1 lít nước và 10ml axit clohydric đậm đặc vào hỗn hợp phản ứng. Lọc các tinh thể tạo thành và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thu được 116g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 276$ (M+H)⁺.

Ví dụ 12A

2-[4-(clometyl)phenyl]-5-metyl-1,3-benzoxazol



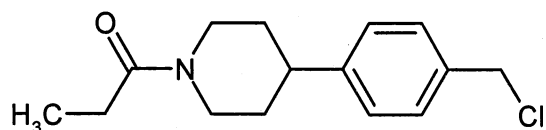
Bổ sung 5g (26,3mmol) axit *p*-toluensulphonic monohydrat vào 116g (khoảng 406mmol) 4-(clometyl)-*N*-(2-hydroxy-5-metylphenyl)benzamid trong 700ml 1,2-điclobenzen đồng thời khuấy. Tiếp theo gia nhiệt, dung dịch phản ứng đến 175°C (nhiệt độ bể dầu) và khuấy ở nhiệt độ này trên thiết bị tách nước trong 3 giờ. Tiếp theo, làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung 200ml hexan và khuấy hỗn hợp được trong khoảng 1 giờ. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô bằng không khí. Thu được 56g (217,29mmol, 53% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 258$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/phần triệu): 2,45 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (dd, 3H), 8,20 (d, 2H).

Ví dụ 13A

1-{4-[4-(clometyl)phenyl]piperidin-1-yl}propan-1-on



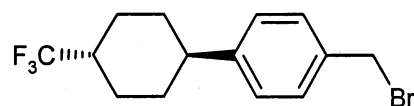
Đầu tiên, nạp 5g (23mmol) 1-(4-phenylpiperidin-1-yl)propan-1-on, 4,84g (161mmol) paraformaldehyt và 4,7g (34,5mmol) kẽm clorua vào 200ml điclometan. Tiếp theo, cho khí hydro clorua đi qua hỗn hợp phản ứng trong 30 phút đồng thời khuấy mạnh. Sau khi cho đi qua xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, thêm nước vào dung dịch phản ứng, tách riêng pha hữu cơ và chiết pha nước bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế. Trong suốt quá trình cô, một số sản phẩm thủy phân thành các hợp chất 4-(hydroxymetyl) tương tự. Tiếp theo, xử lý hỗn hợp sản phẩm thu được (3,68g) đồng thời khuấy trong 100ml THF, và bổ sung 500mg kẽm clorua và tiếp theo là 2ml thionylclorua. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi thêm nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, tách riêng pha hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 3,4g (12,79mmol, 56% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,18$ phút; $m/z = 266$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,00 (t, 3H), 1,36-1,61 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 2,35 (q, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H).

Ví dụ 14A

1-(bromometyl)-4-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzen



Hoà tan 2g (7,74mmol) {4-[*trans*-4-(triflometyl)xyclohexyl]phenyl}metanol [để điều chế, xem Công bố đơn sáng chế quốc tế WO 2009/032249-A1, Ví dụ 8 / các bước C-E] trong 40ml THF trong môi trường khí argon, và bổ sung lần lượt 2,437g (9,29mmol) triphenylphosphin và 3,081g (9,29mmol) cacbon tetrabromua. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, bổ sung trước tiên là nước và sau đó là etyl axetat. Tách riêng pha hữu cơ và sau đó làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên

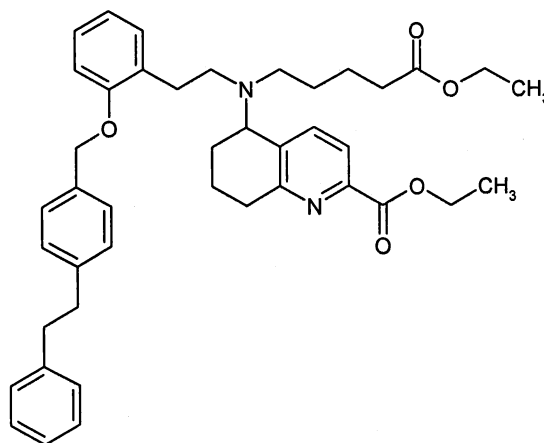
silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1). Thu được 2,07g (6,44mmol, 83% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 6,14$ phút; $m/z = 422$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /phần triệu): 1,32-1,59 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

Ví dụ 15A

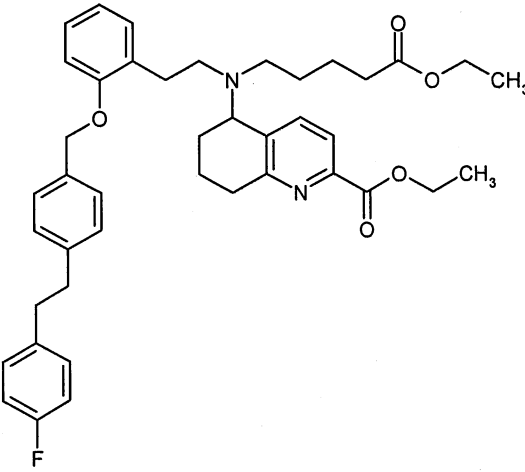
rac-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

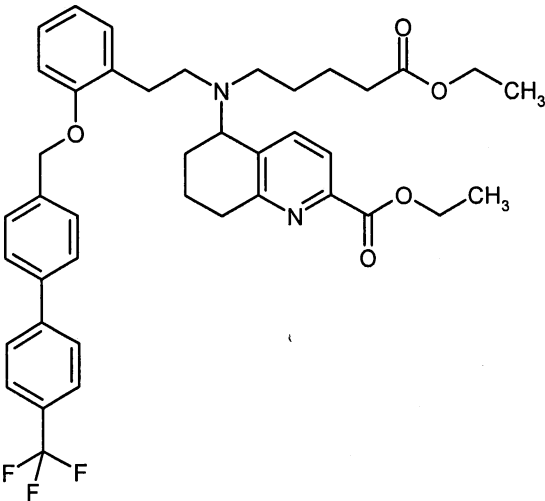


Gia nhiệt 500mg (1,07mmol) etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat, 246mg (1,07mmol) 1-(clometyl)-4-(2-phenyletyl)benzen và 295mg (2,13mmol) kali cacbonat trong 5ml DMF đến 80°C trong môi trường khí argon và khuấy ở nhiệt độ này trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và tiếp theo tách riêng các pha. Rửa pha hữu cơ hai lần bằng nước và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hoà và sau đó cô đến khô. Thu được 760mg (1,01mmol, hàm lượng 88%, 94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS(Phương pháp 1): $R_t = 1,37$ phút; $m/z = 663$ ($M+H$)⁺.

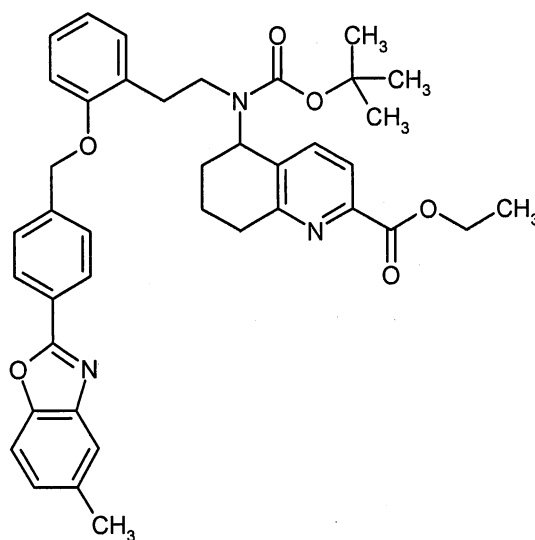
Tương tự Ví dụ 15A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra cho mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
16A	<i>rac</i>-etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]-etyl}-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 1-(clometyl)-4-[2-(4-flophenyl)-etyl]benzen	LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,36$ phút; $m/z = 681$ $(M+H)^+$.

17A	<i>rac</i>-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 4-(bromometyl)-4'-(triflometyl)biphenyl	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,42$ phút; $m/z = 703$ $(M+H)^+$.
-----	---	---

Ví dụ 18A

rac-etyl 5-{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

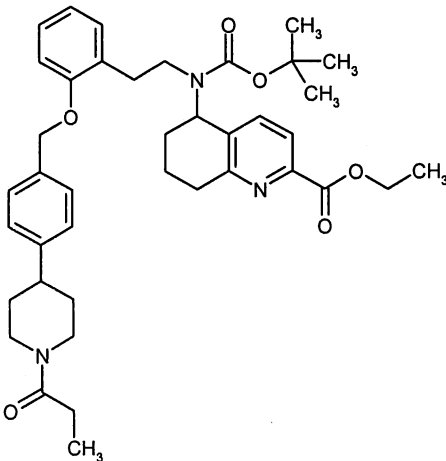


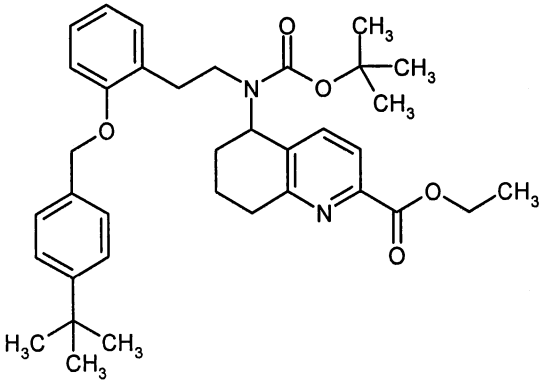
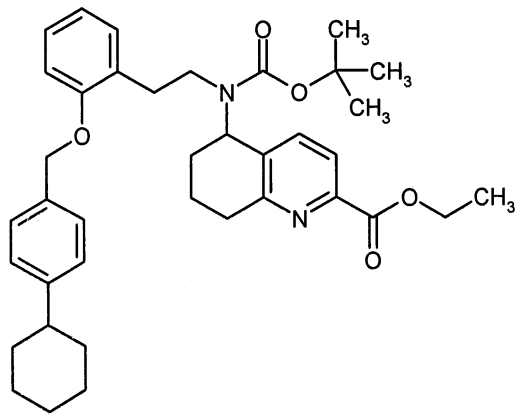
Gia nhiệt 5g (11,35mmol) etyl 5- $\{(tert\text{-}butoxycacbonyl)[2\text{-}(2\text{-hydroxyphenyl)etyl]amino}\}$ -5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat, 3,51g (13,62mmol) 2-[4-(clometyl)phenyl]-5-metyl-1,3-benzoxazol và 3,92g (28,37mmol) kali cacbonat trong 50ml axetonitril đến 110°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 4:1→2:1). Thu được 6,59g (9,96mmol, 87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,62$ phút; $m/z = 662$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /phần triệu): 1,01-1,21 (m, 4H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,97 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,79-3,04 (m, 3H), 3,16-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (q, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,03-5,28 (m, 2,5H), 6,83-6,95 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

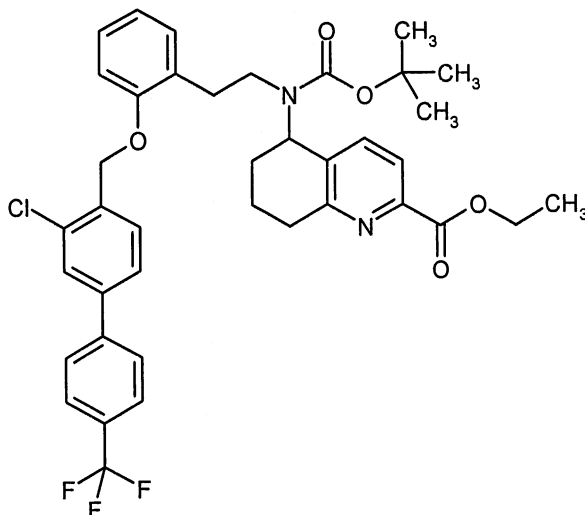
Tương tự Ví dụ 18A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
19A	<i>rac</i>-etyl 5-$\{ (tert\text{-}butoxycarbonyl)[2\text{-}(2\text{-}\{4\text{-}(1\text{-}propionylpiperidin\text{-}4\text{-}yl)benzyl\}oxy\text{-}phenyl)ethyl\}amino\}$-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-$\{ (tert\text{-}butoxycarbonyl)[2\text{-}(2\text{-}hydroxyphenyl)ethyl\}amino\}$-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 1-$\{4\text{-}[4\text{-}(clometyl)phenyl]piperidin\text{-}1\text{-}yl\}$propan-1-on	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,45$ phút; $m/z = 670$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,02 (t, 3H), 1,07-1,22 (m, 4H), 1,26-1,34 (m, 3H), 1,34-1,62 (m, 7H), 1,64-1,95 (m, 5H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,47-2,98 (m, 7H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,00-3,14 (m, 1H), 3,14-3,33 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu H_2O), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,87-4,03 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 4,45-4,63 (m, 1H), 4,92-5,19 (m, 3H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,95-7,58 (m, 8H), 7,82 (d, 1H).

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
20A	<i>rac</i>-etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 4-<i>tert</i>-butylbenzylbromua	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,64$ phút; $m/z = 587$ $(M+H)^+$.
21A	<i>rac</i>-etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 1-(clometyl)-4-xyclohexylbenzen	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,72$ phút; $m/z = 613$ $(M+H)^+$.

Ví dụ 22A

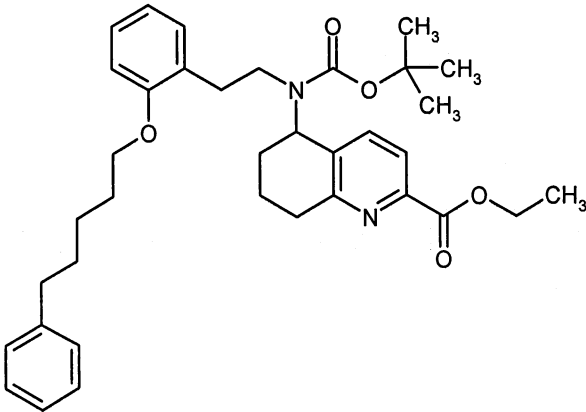
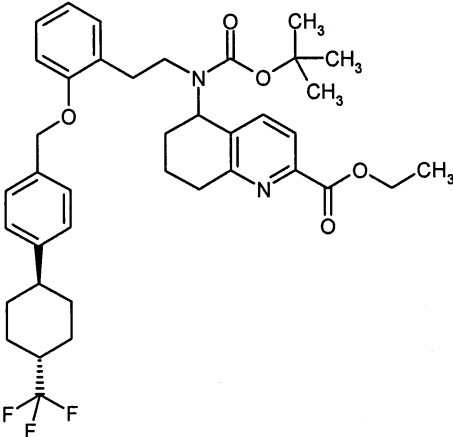
rac-etyl 5-{{(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



Gia nhiệt 250mg (0,57mmol) *rac*-etyl 5-{{(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 10A), 277mg (0,68mmol) 4-(bromometyl)-3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl và 118mg (0,85mmol) kali cacbonat trong 10ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1). Sản phẩm thu được theo cách này được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (pha động: metanol/nước 9:1). Thu được 182mg (0,26mmol, 45% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

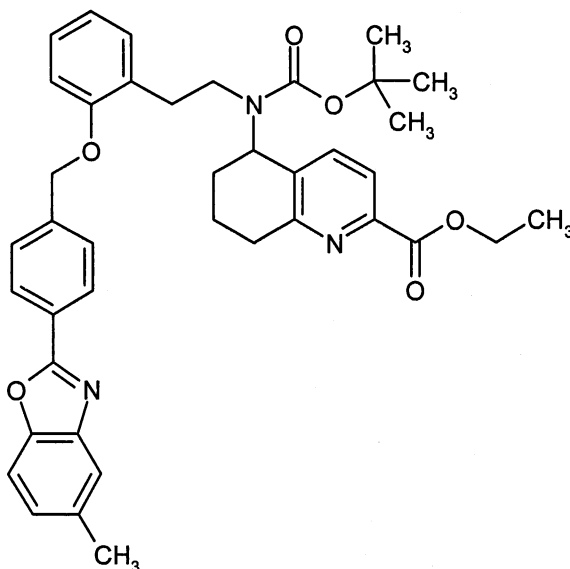
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,70$ phút; $m/z = 709/711$ ($M+H$)⁺.

Cũng tương tự Ví dụ 18A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
23A	<i>rac</i>-etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-{(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và (5-bromopentyl)benzen	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,64$ phút; $m/z = 587$ $(M+H)^+$.
24A	<i>rac</i>-etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-{(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 1-(bromometyl)-4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzen	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,66$ phút; $m/z = 681$ $(M+H)^+$.

Ví dụ 25A và Ví dụ 26A

Etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



6,59g (9,96mmol) racemic etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 18A) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng [cột: Daicel Chiracel OD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 75:25 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 125ml/phút; áp suất: 150000Kpa (150 bar); phát hiện nhờ UV: 210nm; nhiệt độ: 38°C]:

Ví dụ 25A (Chất đồng phân đối ảnh 1)

(+)-etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

Hiệu suất: 2864mg

R_t = 2,92 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99,9% ee

[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 75:25 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 4ml/phút; nhiệt độ: 34,3°C; phát hiện nhờ UV: 210nm].

$[\alpha]_D^{20} = +6,345^\circ$, c = 0,415, metanol.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; m/z = 662 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /phần triệu): 1,01-1,21 (m, 4H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,97 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,79-3,04 (m, 3H), 3,16-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (q, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,03-5,28 (m, 2,5H), 6,83-6,95 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ví dụ 26A (Chất đồng phân đối ảnh 2)

(-)-ethyl 5- $\{(\text{tert-butoxycarbonyl})[2-(2-\{[4-(5\text{-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl})\text{benzyl}]oxy\})\text{phenyl})\text{ethyl}]amino\}$ -5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

Hiệu suất: 2359mg

R_t = 4,52 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99,9% ee
[cột: Chiralpak OD-H, 5 μm , 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 75:25 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 4ml/phút; nhiệt độ: 34,3°C; phát hiện nhờ UV: 210nm].

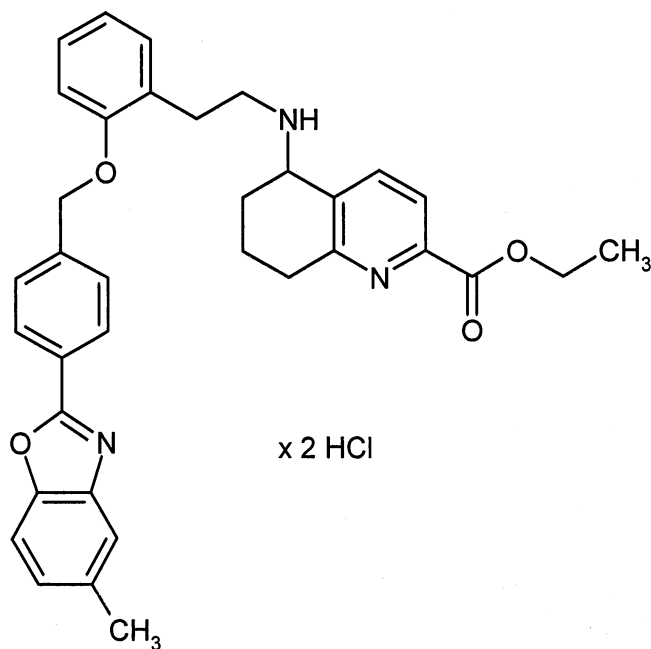
$[\alpha]_D^{20} = -6,082^\circ$, c = 0,589, metanol.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; m/z = 662 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /phần triệu): 0,98-1,20 (m, 4H), 1,21-1,33 (m, 3H), 1,37-1,59 (m, 5,5H), 1,60-1,74 (m, 0,5H), 1,74-1,98 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58-2,79 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 3H), 3,17-3,30 (m, 0,5H), 3,40-3,54 (m, 0,5H), 4,27 (q, 2H), 4,44-4,64 (m, 0,5H), 5,02-5,27 (m, 2,5H), 6,83-6,96 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 0,5H), 7,04-7,13 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 0,5H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ví dụ 27A

Etyl 5- $\{[2-(2-\{[4-(5\text{-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl})\text{benzyl}]oxy\})\text{phenyl})\text{ethyl}]amino\}$ -5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1)



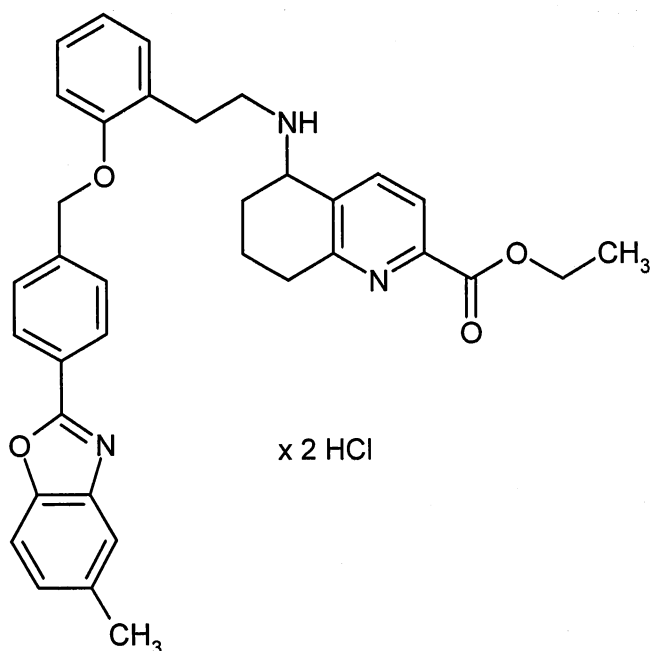
Bổ sung 5ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 581mg (0,88mmol) (+)-etyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-{{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 25A), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô đến khô và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao qua đêm. Thu được 564mg (0,88mmol, 100% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,96$ phút; $m/z = 562$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,28 (t, 3H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,14-3,72 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,62-4,71 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 8,20 (d, 3H), 9,29-9,46 (br. s, 2H).

Ví dụ 28A

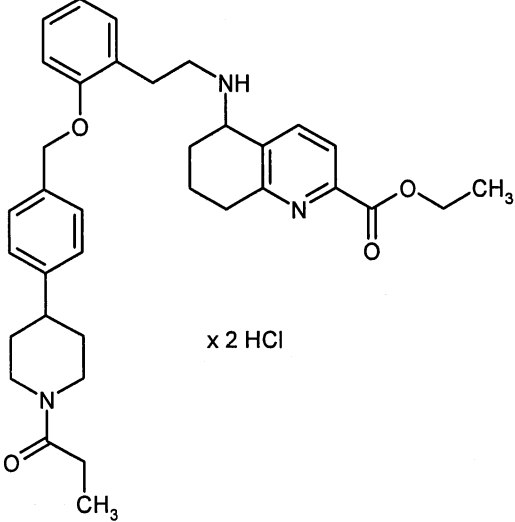
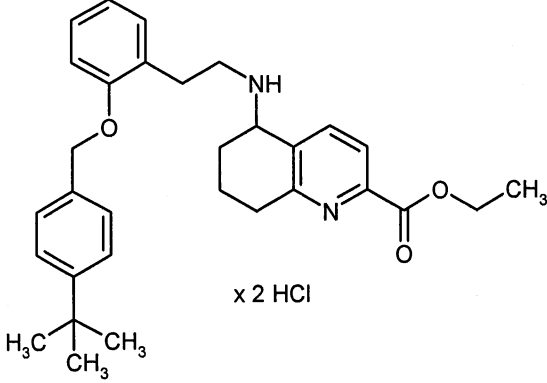
Etyl 5-{{[2-(2-{{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)

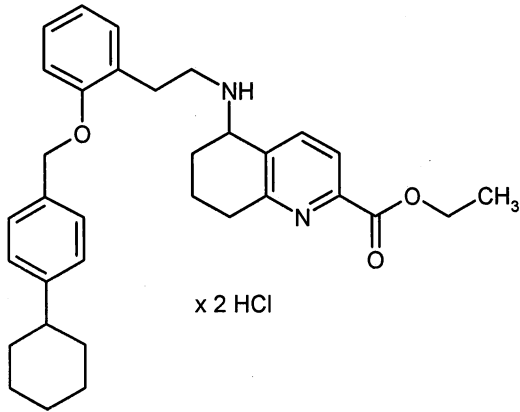
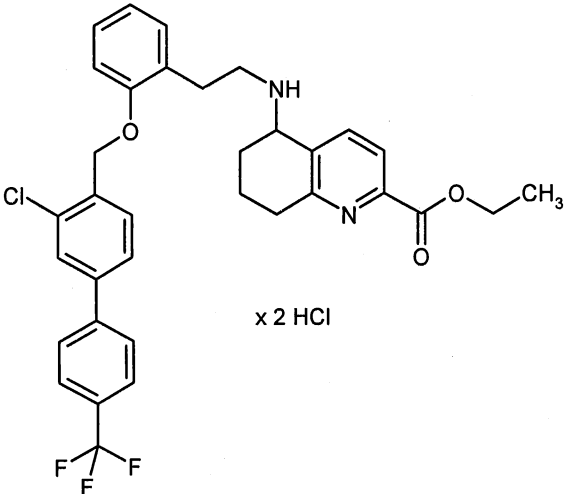


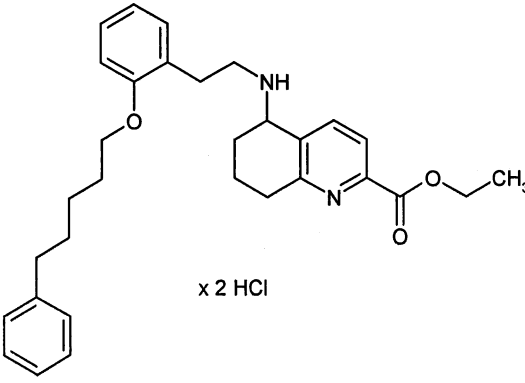
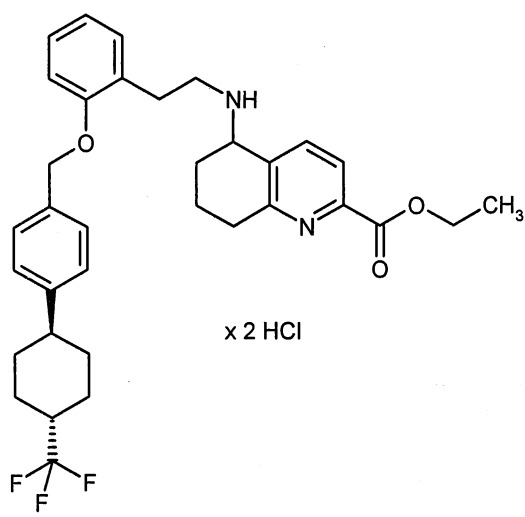
Bổ sung 6,1ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 620mg (0,94mmol) (-)-ethyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-{{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)ber.zyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 26A), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô đến khô và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao qua đêm. Thu được 604mg (khoảng 0,95mmol, khoảng 100% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 562$ ($M+H$)⁺.

Tương tự Ví dụ 27A và 28A, các hợp chất sau đây được điều chế:

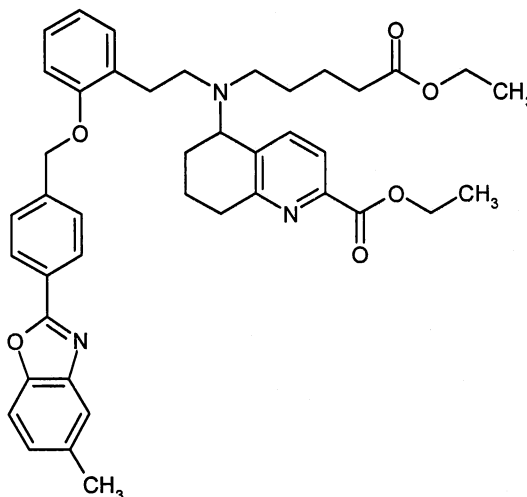
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
29A	<i>rac</i>-etyl 5-[[2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)-benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,89$ phút; $m/z = 570 (M+H)^+$.
30A	<i>rac</i>-etyl 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]phenyl}-ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,98$ phút; $m/z = 487 (M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
31A	<i>rac</i>-etyl 5-[(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)oxy]-phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 513 (M+H)^+$.
32A	<i>rac</i>-etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)-etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 609 (M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
33A	<i>rac</i>-etyl 5-[(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]-phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 487 (M+H)^+$.
34A	<i>rac</i>-etyl 5-({2-[2-(4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua  từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-(4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	Hợp chất nêu ở đề mục này được phản ứng tiếp theo mà không cần mô tả đặc trưng nữa.

Ví dụ 35A

(-)-etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Bổ sung 0,27ml (1,70mmol) etyl 5-bromopentanoat, 14mg (0,09mmol) kali iodua và 372mg (2,57mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 543mg (0,86mmol) etyl 5-[(2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 27A) trong 10ml axetonitril khan, và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Bổ sung tiếp 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa vào, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 8 giờ. Tiếp theo, 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa và khoảng 14mg kali iodua được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt một lần nữa trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi thêm 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa, hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 8 giờ nữa. Cuối cùng, khoảng 14mg kali iodua được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt tiếp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được rửa bằng axetonitril và dịch lọc được cô đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 3:1). Thu được 396mg (0,57mmol, 67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,36$ phút; $m/z = 690$ ($M+H$)⁺.

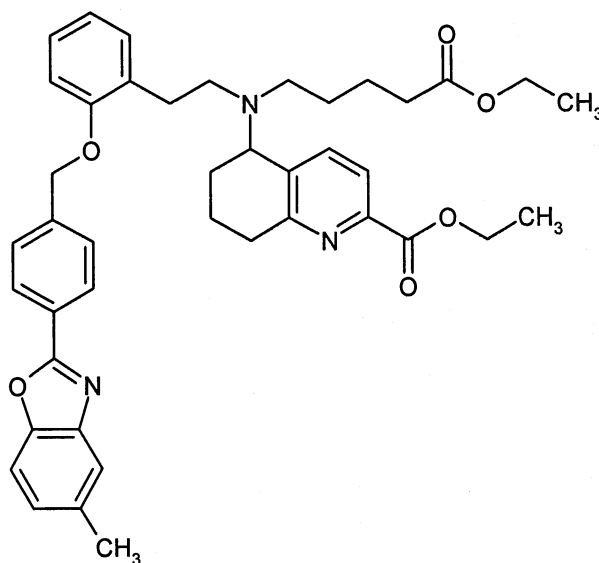
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 3H),

4,26 (q, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -52,70^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

Ví dụ 36A

(+)-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



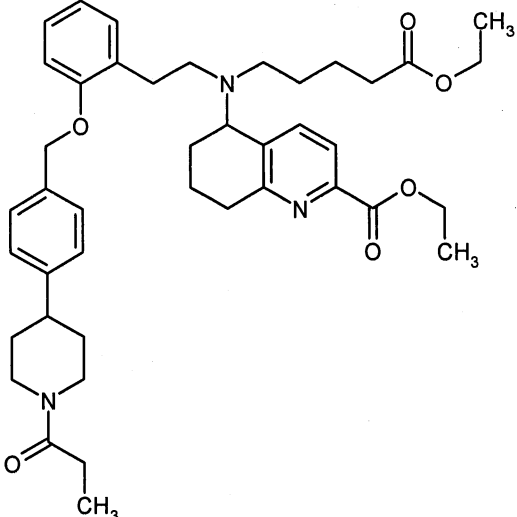
Bổ sung 0,28ml (1,78mmol) etyl 5-bromopentanoat, 15mg (0,09mmol) kali iodua và 283mg (2,67mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 564mg (0,89mmol) etyl 5-{{[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 28A) trong 10ml axetonitril khan, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 8 giờ nữa. Tiếp theo, 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa và khoảng 14mg kali iodua được bổ sung, và hỗn hợp này được gia nhiệt một lần nữa trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi thêm 0,2ml etyl 5-bromopentanoat nữa, hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 8 giờ nữa. Cuối cùng, khoảng 14mg kali iodua nữa được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt tiếp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được rửa bằng axetonitril và dịch lọc được cô đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 3:1). Thu được 320mg (0,46mmol, 52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

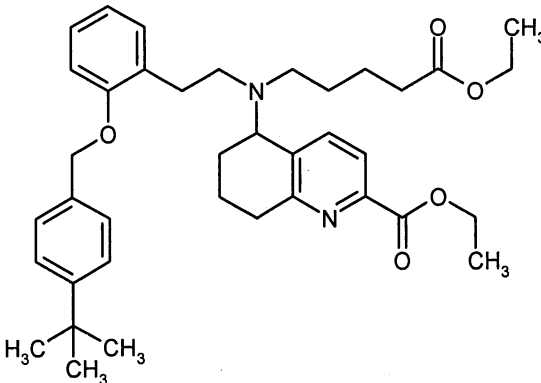
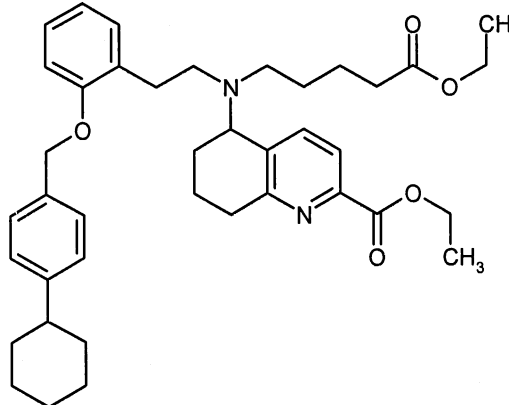
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,37$ phút; $m/z = 690$ ($M+H$)⁺.

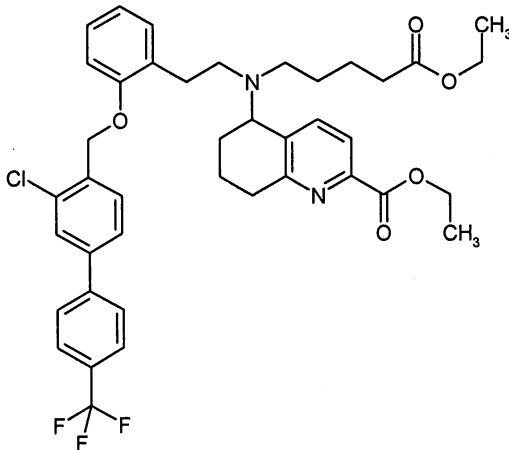
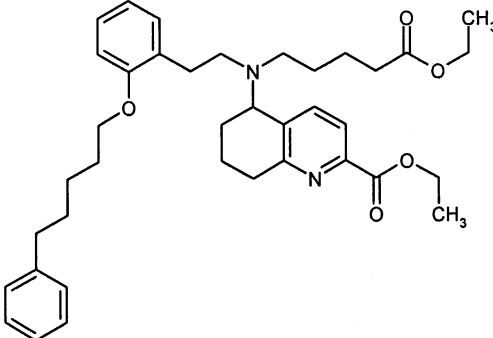
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,38-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,91-4,03 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (dd, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

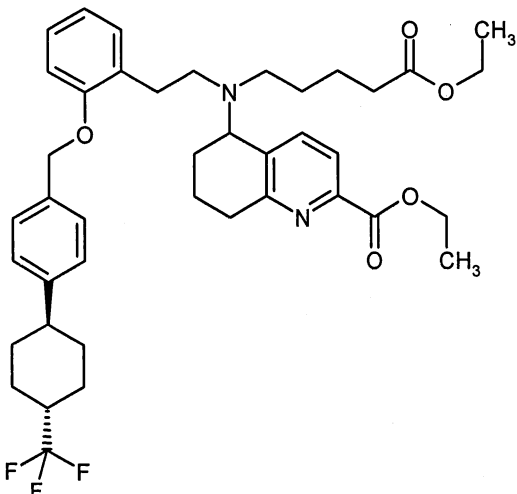
$[\alpha]_D^{20} = +54,95^\circ$, $c = 0,330$, metanol.

Tương tự Ví dụ 35A và 36A, các hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
37A	<i>rac</i>-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-{{2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 698$ ($M+H$)⁺.

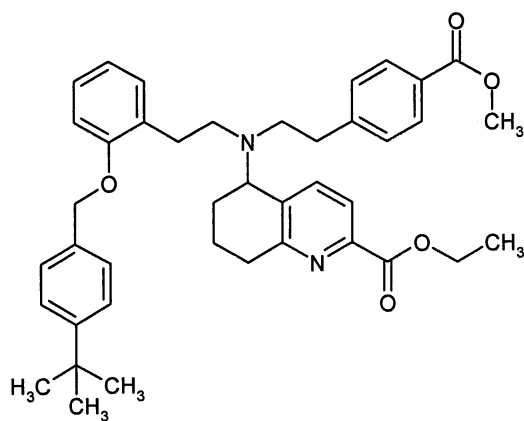
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
38A	<i>rac</i>-etyl 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]-phenyl}etyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]-phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,40$ phút; $m/z = 615 (M+H)^+$.
39A	<i>rac</i>-etyl 5-[(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)oxy]-phenyl}etyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-[(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)oxy]-phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,49$ phút; $m/z = 641 (M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
40A	<i>rac</i>-etyl 5- {[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5- {[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,49$ phút; $m/z = 737$ (M+H)⁺.
41A	<i>rac</i>-etyl 5- [(5-etoxy-5-oxopentyl)(2- {2- [(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5- [(2- {2- [(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,35$ phút; $m/z = 615$ (M+H)⁺.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
42A	<i>rac</i>-etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-(4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)xcyclohexyl]benzyl}oxy)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ etyl 5-({2-[2-(4-[<i>trans</i>-4-(triflometyl)-xcyclohexyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,45$ phút; $m/z = 709$ (M+H)⁺.

Ví dụ 43A

rac-etyl 5-[(2-{2-[4-*tert*-butylbenzyl]oxy}phenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

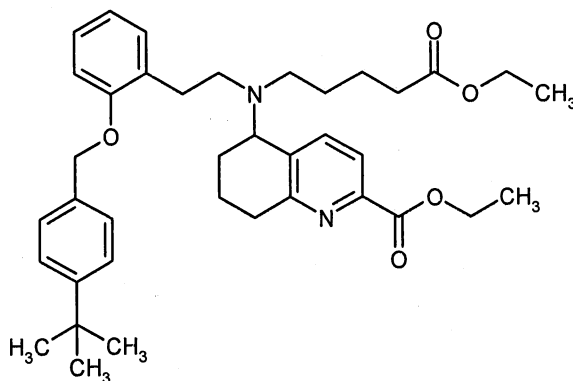


Bổ sung 129mg (0,65mmol) metyl 4-(2-cloetyl)benzoat và 91mg (0,86mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 210mg (0,43mmol) etyl 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua trong 4ml axetonitril khan, và hỗn hợp ban đầu được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Tiếp theo, 0,1ml metyl 4-(2-cloetyl)benzoat nữa được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. 0,1ml metyl 4-(2-cloetyl)benzoat nữa được thêm vào, và tiếp theo hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 0,1ml metyl 4-(2-cloetyl)benzoat nữa và 100mg natri cacbonat khan được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 5 giờ nữa. Cuối cùng, 0,1ml metyl 4-(2-cloetyl)benzoat nữa và 0,2ml metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 2 ngày. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 38mg (0,06mmol, hàm lượng 92%, 14% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,66$ phút; $m/z = 649$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 44A và Ví dụ 45A

Etyl 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



765mg (1,24mmol) raxemic etyl 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 38A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: phase silicagel không đối xứng trên cơ sở chất chọn lọc là pely(*N*-metacryloyl-L-phenylalanin-D-neomentylamit) trên silicagel SH có hình cầu, 10 μ m, 250mm x 20mm; pha động: etyl axetat/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 20ml/phút; phát hiện nhờ UV: 270nm; nhiệt độ: 25°C]:

Ví dụ 44A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 318mg

$R_t = 2,84$ phút; độ tinh khiết hóa học >98%; >99,9% ee

[cột: pha silicagel không đối xứng trên cơ sở chất chọn lọc poly(*N*-metacryloyl-L-phenylalanin-D-neomentylamit) trên silicagel SH có hình cầu, 5 μ m, 250mm x 4mm; pha động: ethyl axetat/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1,5ml/phút; phát hiện nhờ UV: 260nm; nhiệt độ: 25°C].

Ví dụ 45A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

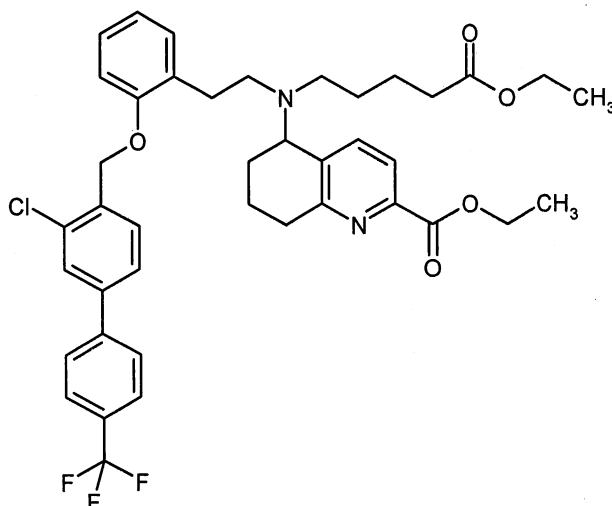
Hiệu suất: 316mg

$R_t = 3,50$ phút; độ tinh khiết hóa học >98%; >99% ee

[cột: pha silicagel không đối xứng trên cơ sở chất chọn lọc poly(*N*-metacryloyl-L-phenylalanin-D-neomentylamit) trên silicagel SH có hình cầu, 5 μ m, 250mm x 4mm; pha động: ethyl axetat/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1,5ml/phút; phát hiện nhờ UV: 260 nm; nhiệt độ: 25°C].

Ví dụ 46A và Ví dụ 47A

Etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



69mg (0,09mmol) raxemic etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 40A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x

20mm; pha động: etanol/isohexan 50:50 + 0,2% dietylamín (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1 ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C]

Ví dụ 46A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 28mg

$R_t = 4,34$ phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: etanol/isohexan 50:50 + 0,2% dietylamín (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,51$ phút; $m/z = 737$ (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = +61,09^\circ$, c = 0,275, metanol.

Ví dụ 47A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 29mg

$R_t = 5,14$ phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

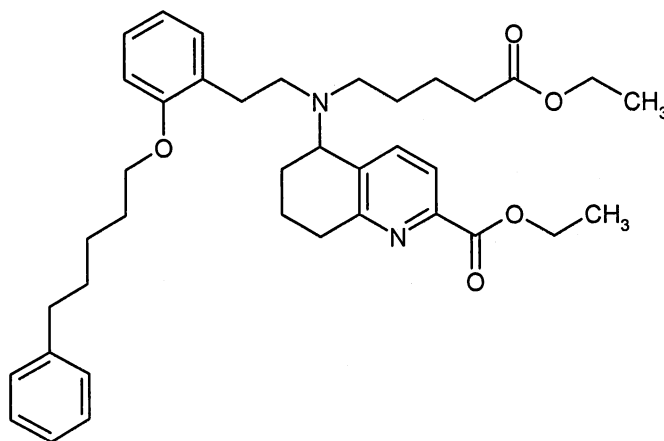
[cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: etanol/isohexan 50:50 + 0,2% dietylamín (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,50$ phút; $m/z = 737$ (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -81,21^\circ$, c = 0,330, metanol.

Ví dụ 48A và Ví dụ 49A

Etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



67mg (0,11mmol) racemic ethyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 41A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: etanol/isohexan 15:85 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 15ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C]:

Ví dụ 48A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 14mg

R_t = 5,84 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee
[cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: etanol/isohexan 15:85 + 0,2% diethylamin (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,38 phút; m/z = 615 (M+H)⁺.

Ví dụ 49A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

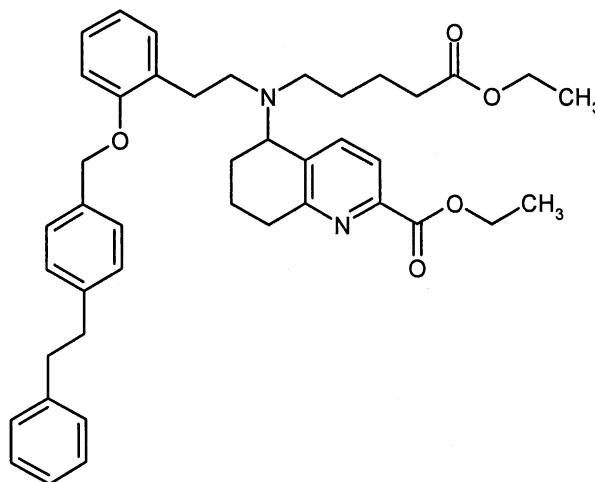
Hiệu suất: 10mg

R_t = 7,30 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee
[cột: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: etanol/isohexan 15:85 + 0,2% diethylamin (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,39 phút; m/z = 615 (M+H)⁺.

Ví dụ 50A và Ví dụ 51A

Ethyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



760mg (1,15mmol) racemic ethyl 5-((5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-([4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy)phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 15A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: isopropanol (+ 0,2% dietylamín)/isohexan 50:50 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 20ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm; nhiệt độ: 20°C]:

Ví dụ 50A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 261mg

R_t = 8,78 phút; độ tinh khiết hóa học >98%; >99% ee
[cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isopropanol/isohexan 15:85 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 230nm; nhiệt độ: 20°C].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,40 phút; m/z = 663 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 51A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

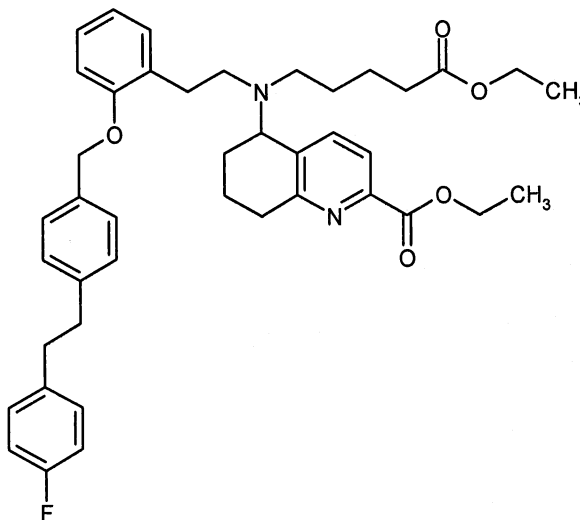
Hiệu suất: 276mg

R_t = 9,89 phút; độ tinh khiết hóa học >86%; >98,5% ee
[cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isopropanol/isohexan 15:85(thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 230nm; nhiệt độ: 20°C].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,40 phút; m/z = 663 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 52A và Ví dụ 53A

Etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



603mg (0,89mmol) raxemic etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 16A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: isopropanol/isohexan 10:90 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 20ml/phút; phát hiện nhờ UV: 230nm; nhiệt độ: 25°C]:

Ví dụ 52A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 70mg

R_t = 10,83 phút; độ tinh khiết hóa học >97,5%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isopropanol (+ 0,2% dietylamín)/isohexan 10:90 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 230nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,40 phút; m/z = 681 (M+H)⁺.

Ví dụ 53A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 72mg

R_t = 12,69 phút; độ tinh khiết hóa học >93,5%; >98% ee

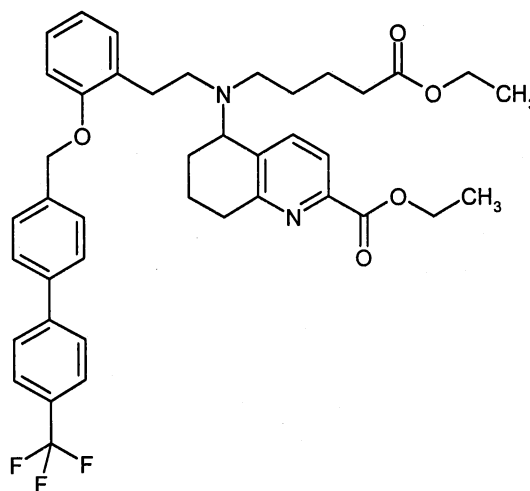
[cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isopropanol (+

0,2% dietylamín)/isohexan 10:90 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 230nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,40$ phút; $m/z = 681$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 54A và Ví dụ 55A

Etyl 5-((5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



642mg (0,91mmol) raxemic etyl 5-((5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 17A) được tách bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: isopropanol/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 15ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C]:

Ví dụ 54A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 161mg

$R_t = 5,50$ phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isopropanol (+ 0,2% dietylamín)/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,44$ phút; $m/z = 703$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 55A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

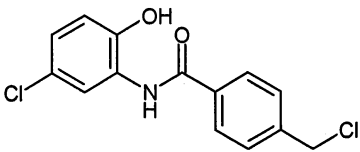
Hiệu suất: 168mg

$R_t = 7,01$ phút; độ tinh khiết hóa học $>97,5\%$; $>99\%$ ee

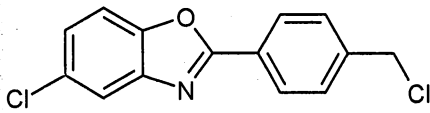
[cột: Daicel Chiralpak AD-H, $5\mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4,6\text{mm}$; pha động: isopropanol (+ 0,2% dietylamín)/isohexan 20:80 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C].

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,44$ phút; $m/z = 703$ ($M+H$)⁺.

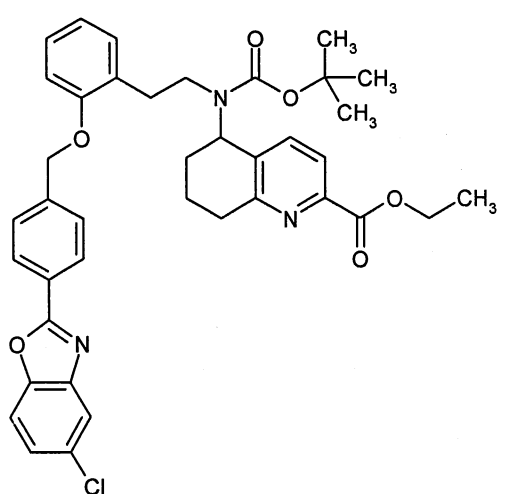
Tương tự Ví dụ 11A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
56A	<i>N</i>-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-4-(clometyl)-benzamid  từ 2-amino-4-clophenol và 4-(clometyl)benzoylclorua	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 296/298$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,85 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 9,53 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

Tương tự Ví dụ 12A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra:

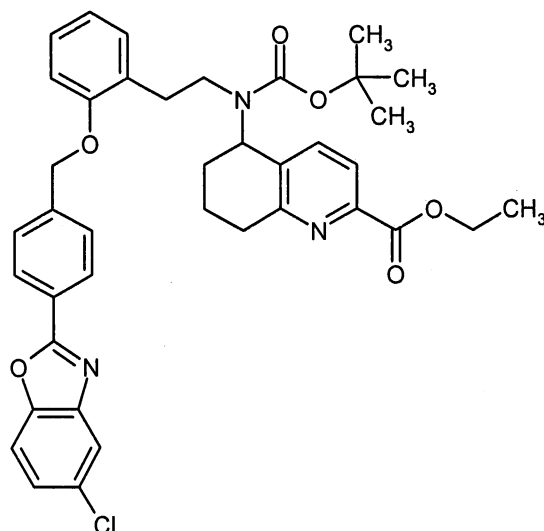
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
57A	5-clo-2-[4-(clometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol  từ <i>N</i>-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-4-(clometyl)benzamid	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,34$ phút; $m/z = 278/280$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,89 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,22 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 18A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
58A	<i>rac</i>-ethyl 5-((<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)-ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ ethyl 5-((<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 5-clo-2-[4-(clometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,64$ phút; $m/z = 682/684$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 59A và Ví dụ 60A

Ethyl 5-((*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2).



494mg (0,72mmol) racemic ethyl 5-((*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 58A) được tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiracel OD-H, 5 μ m, 250mm x 20mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 100ml/phút; áp suất: 100bar; phát hiện nhờ UV: 210nm; nhiệt độ: 40°C]:

Ví dụ 59A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 247mg

R_t = 4,47 phút; độ tinh khiết hóa học >99,9%; >99% ee

[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; m/z = 682/684 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 59A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 213mg

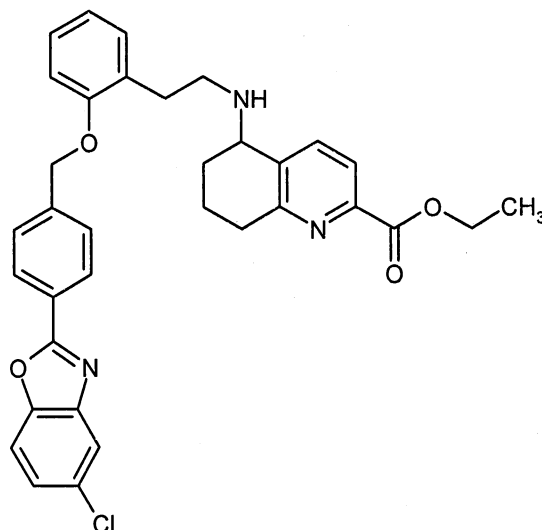
R_t = 9,22 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee

[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; m/z = 682/684 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 61A

Ethyl 5-{{[2-(2-{[4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)

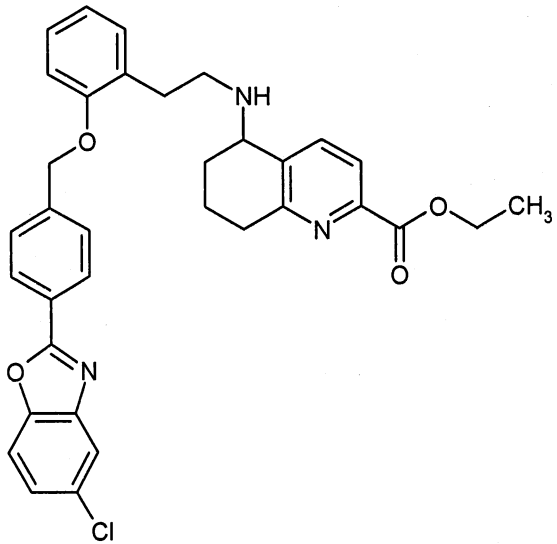


Bổ sung 10ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 247mg (0,36mmol) ethyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 59A), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô đến khô và phần còn lại được làm khô trong điều kiện độ chân không cao qua đêm. Thu được 210mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hydroclorua ở dạng chất rắn. Chất rắn này được xử lý trong 5ml THF, 0,13ml trietylamin được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Tiếp theo, nước và ethyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp, và các pha được tách. Pha nước được chiết hai lần bằng ethyl axetat, và tiếp theo pha hữu cơ gộp lại được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô đến khô. Thu được 149mg (0,26mmol, 72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 582/584$ ($M+H$)⁺.

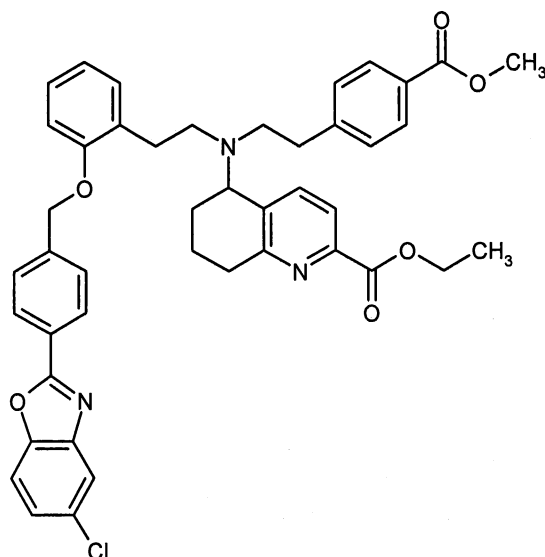
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,71-2,91 (m, 6H), 3,44-3,54 (m, 0,5H), 3,64-3,74 (m, 0,5H), 3,75-3,84 (br. s, 1H), 4,27 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 61A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
62A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycarbonyl}[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 60A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 582/584$ (M+H)⁺.

Ví dụ 63A

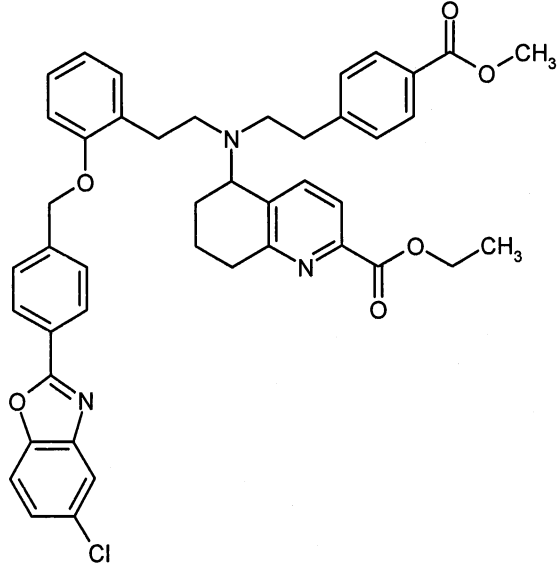
Etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Bổ sung 112mg (0,39mmol) metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat và 41mg (0,39mmol) of natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 149mg (0,26mmol) etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 61A) trong 10ml axetonitril khan, và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 112mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat nữa được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt một lần nữa trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô, phần còn lại được xử lý trong nước và etyl axetat và các pha được tách. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 72mg (0,10mmol, 38% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

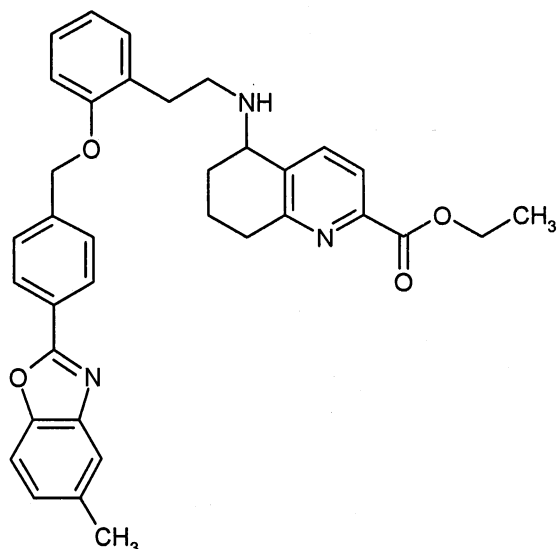
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; $m/z = 744/746$ ($M+H$)⁺.

Tương tự Ví dụ 63A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
64A	etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 62A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,61$ phút; $m/z = 744/746$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,44-2,84 (m, 10H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,76 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,46-7,57 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Ví dụ 65A

Etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)

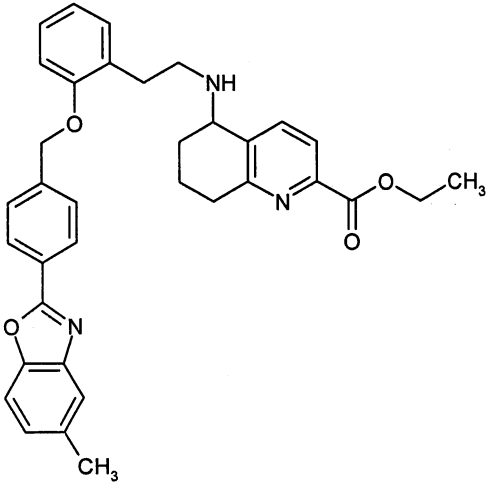


Hoà tan 3,8g (5,99mmol) ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 27A) được trong 50ml THF, 2,5ml triethylamin được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp, và tách riêng các pha. Chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat, và làm khô pha hữu cơ gộp lại được bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 2,48g (4,42mmol, 74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

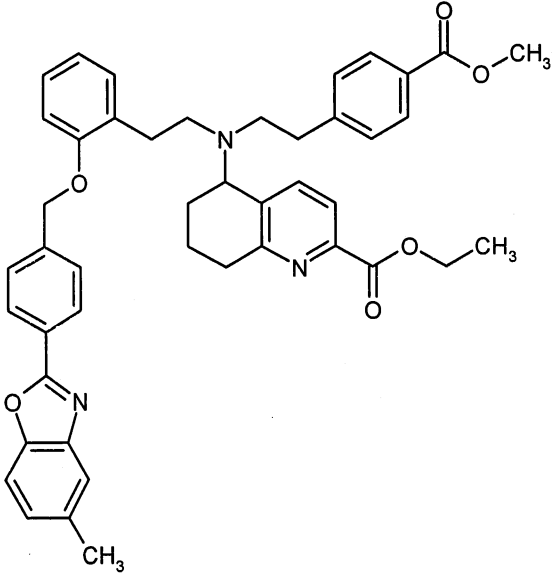
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 562$ ($M+H$)⁺.

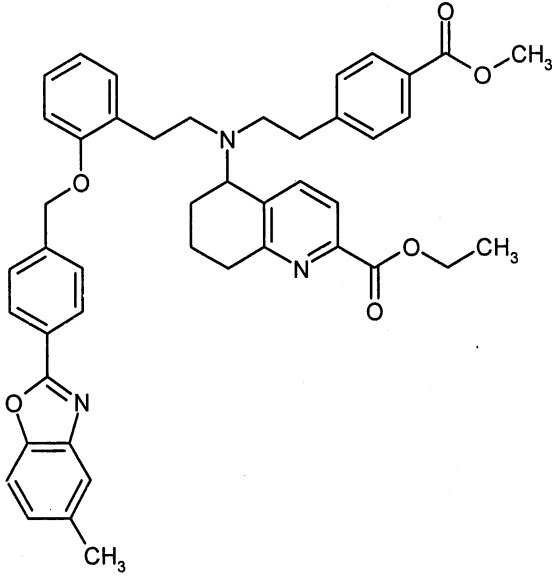
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,59-1,79 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,69-2,92 (m, 6H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,64-3,87 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84-6,95 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,20 (s, 3H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 8,18 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 65A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
66A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 28A)	LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 3,24 phút; m/z = 562 (M+H)⁺.

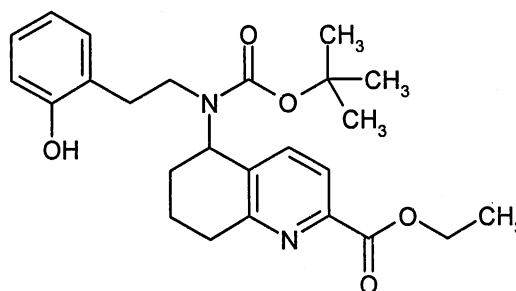
Tương tự Ví dụ 63A, các hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
67A	etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}-[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-{{2-[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 65A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,61$ phút; $m/z = 724$ $(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
68A	etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}-[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{2-(2-{{4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 66A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,58$ phút; $m/z = 724$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,42-2,57 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO) 2,57-2,86 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,08 (m, 2H), 6,79-6,92 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,09 (d, 2H).

Ví dụ 69A

Etyl 5-{{(tert-butoxycacbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

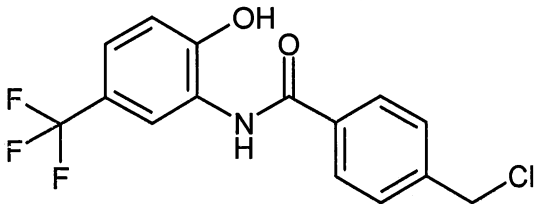


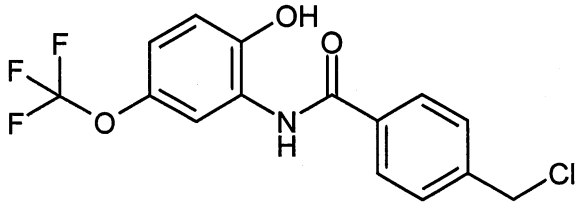
Hoà tan 10g (15,11mmol) (-)-etyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 26A) trong 500ml etanol, và bổ sung 9,53g (151,10mmol) amoniformat và 161mg (1,51mmol) 10% paladi trên than hoạt tính. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 100mg chất xúc tác paladi nữa được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tiếp ở 80°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng một lần nữa được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc, và dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20:1 → 2:1). Thu được 6,55g (14,87mmol, 98% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 441$ ($M+H$)⁺.

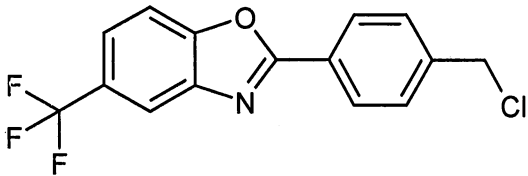
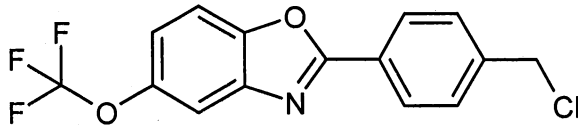
Quy trình điều chế khác đối với hợp chất nêu ở ví dụ 69A được chỉ ra có liên quan đến phần mô tả ở Ví dụ 147A (q.v.).

Tương tự Ví dụ 11A, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
70A	4-(clometyl)-<i>N</i>-[2-hydroxy-5-(triflometyl)-phenyl]benzamid  từ 2-amino-4-(triflometyl)phenol và 4-(clometyl)benzoylclorua	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 330$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,85 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

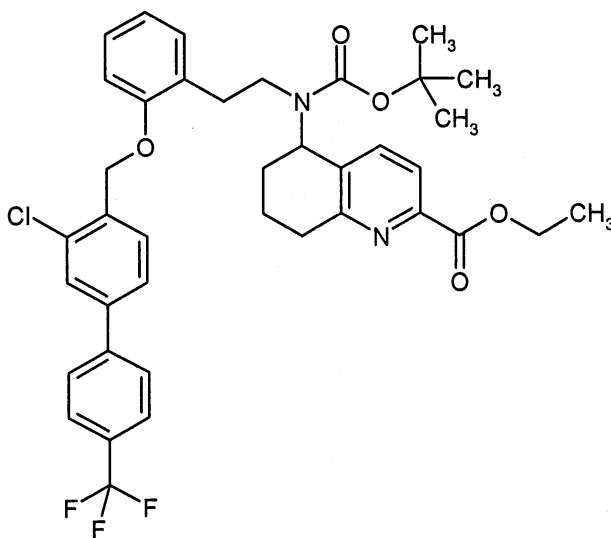
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
71A	4-(clometyl)-<i>N</i>-[2-hydroxy-5-(triflometoxy)-phenyl]benzamid  từ 2-amino-4-(triflometoxy)phenol và 4-(clometyl)benzoylclorua	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,14 phút; m/z = 346 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,85 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,78-7,90 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 9,54 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Tương tự Ví dụ 12A, các hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu ban đầu được chỉ ra:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
72A	2-[4-(clometyl)phenyl]-5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol  từ 4-(clometyl)-<i>N</i>-[2-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl]benzamid	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,32 phút; m/z = 312 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,90 (s, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19-8,35 (m, 3H).
73A	2-[4-(clometyl)phenyl]-5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol  từ 4-(clometyl)-<i>N</i>-[2-hydroxy-5-(triflometoxy)phenyl]benzamid	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,37 phút; m/z = 328 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 4,89 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87-8,01 (m, 2H), 8,23 (d, 2H).

Ví dụ 74A

Etyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



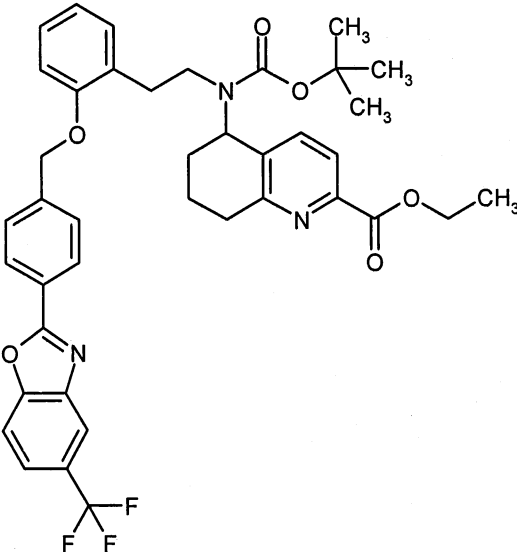
Gia nhiệt hỗn dịch gồm 51,21g (116,24mmol) etyl 5-{{*tert*-butoxycacbonyl}[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A), 44,70g (127,86mmol) 4-(bromometyl)-3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl và 40,16g (290,60mmol) kali carbonat trong 1420ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (2,5kg) (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 4:1). Thu được 79g (111,39mmol, 96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

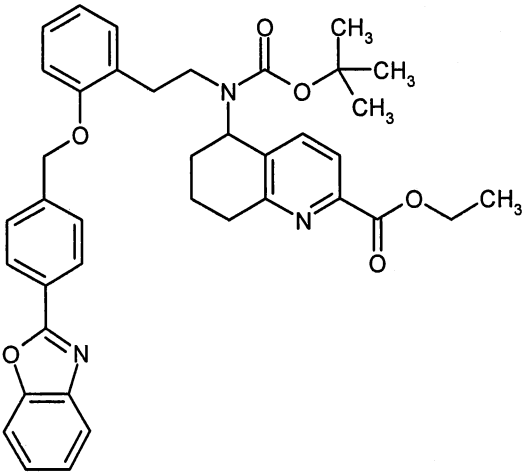
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,69$ phút; $m/z = 709$ ($M+H$)⁺.

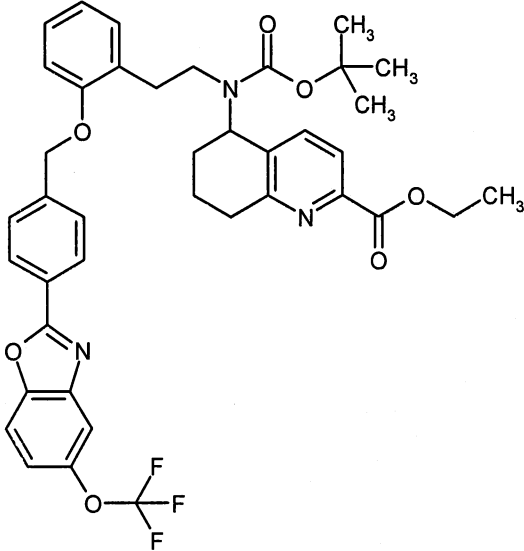
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,05-1,20 (m, 4H), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,56-1,74 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H), 2,76-2,99 (m, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,00-5,24 (m, 3H), 6,86-6,99 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 1,5H), 7,17-7,29 (m, 1,5H), 7,38-7,45 (m, 0,5H), 7,50-7,56 (m, 0,5H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 1,5H), 7,79-7,93 (m, 5H), 8,01-8,12 (m, 1,5H).

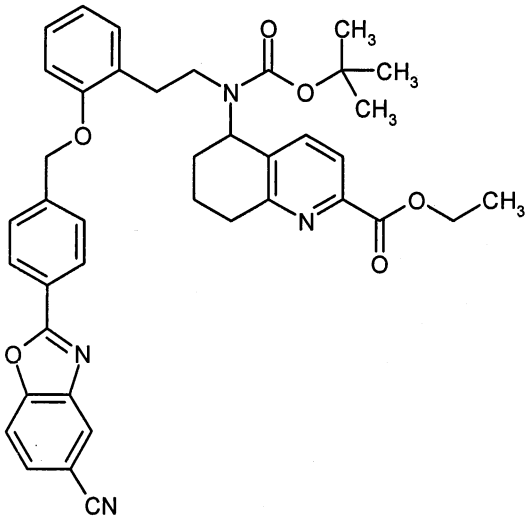
Quy trình điều chế khác đối với hợp chất nêu trong ví dụ 74A được chỉ ra trong phần mô tả của Ví dụ 148A (q.v.).

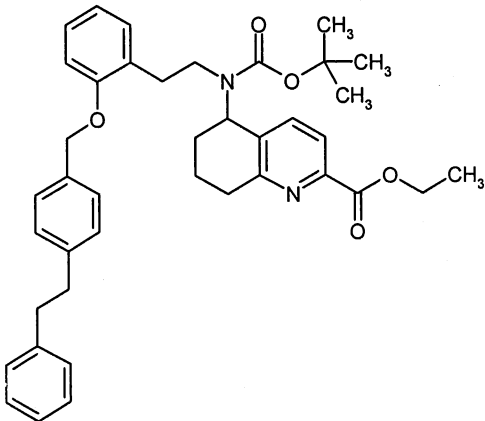
Tương tự ví dụ 74A nêu trên, các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được chỉ ra trong mỗi trường hợp:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
75A	ethyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-(<i>4</i>-[5-(trifluoromethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)-phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A) và 2-[4-(clometyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-1,3-benzoxazol	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,62$ phút; $m/z = 716$ (M+H)⁺.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
76A	etyl 5-{{2-(2-{{4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl}(tert-butoxycarbonyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A) và 2-[4-(clometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,53$ phút; $m/z = 648$ (M+H)⁺.

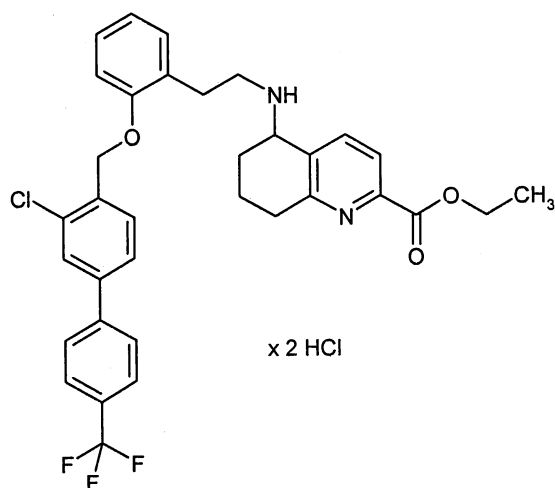
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
77A	ethyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{(<i>tert</i>-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A) và 2-[4-(clometyl)phenyl]-5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; $m/z = 732$ (M+H)⁺.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
78A	etyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycacbonyl}[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)-etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycacbonyl}[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A) và 2-[4-(clometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol-5-carbonitril [CAS Reg.-Nr. 885050-65-7]	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,47$ phút; $m/z = 673$ (M+H)⁺.

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
79A	ethyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycarbonyl}[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycarbonyl}[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A) và 1-(clometyl)-4-(2-phenyletyl)benzen	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,58$ phút; $m/z = 635$ (M+H)⁺.

Ví dụ 80A

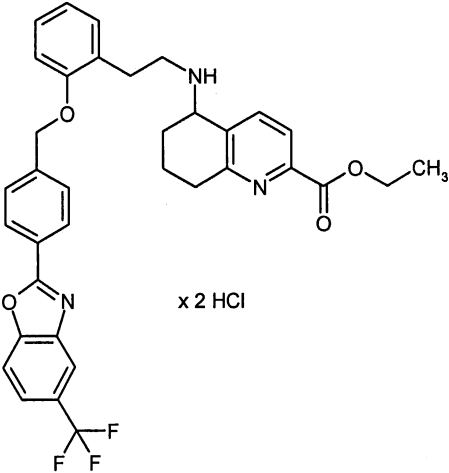
Etyl 5-{{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)



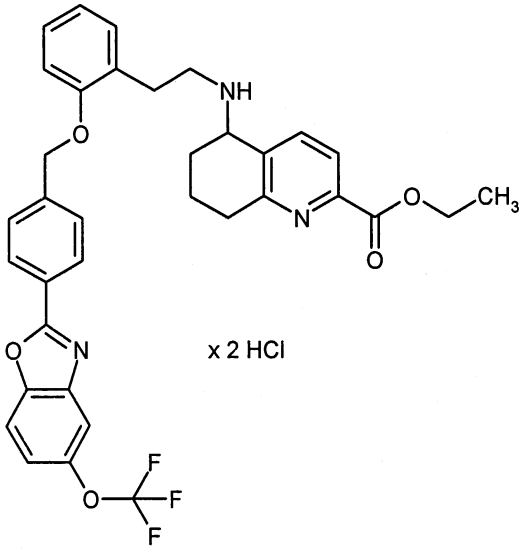
Bổ sung 557ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan, được pha loãng bằng 389ml đioxan nữa, vào 79g (111,39mmol) etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 74A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, cô dung dịch phản ứng đến khô và làm khô phần còn lại trong điều kiện độ chân không cao qua đêm. Thu được 78g (111,39mmol, khoảng 100% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này.

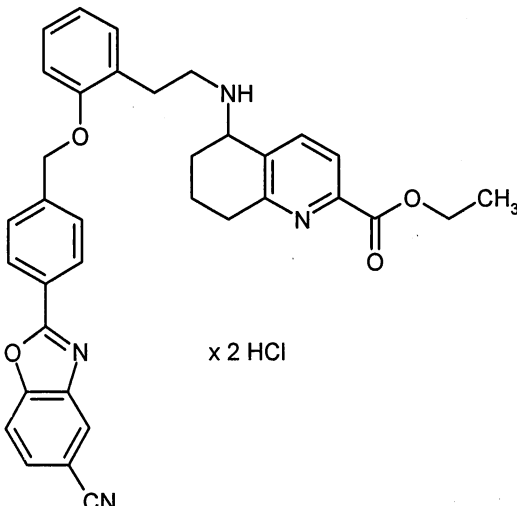
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 609/611$ ($M+H$)⁺.

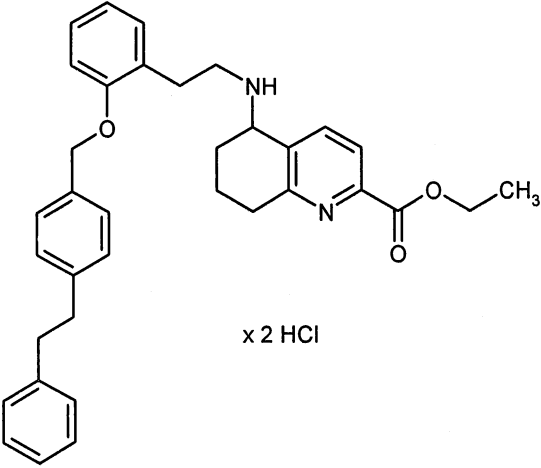
Tương tự Ví dụ 80A, các hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
81A	etyl 5-[(2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl)-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)  x 2 HCl từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}-oxy)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 616$ ($M+H$)⁺.

82A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2) x 2 HCl từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)ethyl](<i>tert</i>-butoxycarbonyl)-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	
-----	--	--

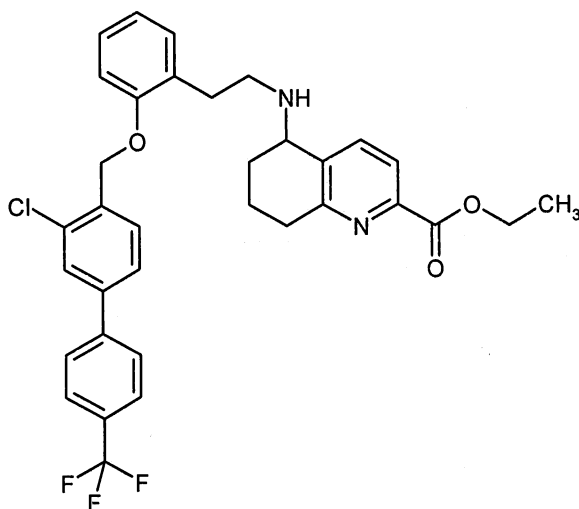
83A	etyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}-amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)  x 2 HCl từ etyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}-oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 632$ (M+H)⁺.
-----	--	--

84A	etyl 5-{{2-(2-{{4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)  x 2 HCl từ etyl 5-{{(<i>tert</i>-butoxycacbonyl)[2-(2-{{4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,92$ phút; $m/z = 573$ (M+H)⁺.
-----	--	---

85A	ethyl 5-{[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)  x 2 HCl từ ethyl 5-{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 535$ (M+H)⁺.
-----	--	--

Ví dụ 86A

Etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

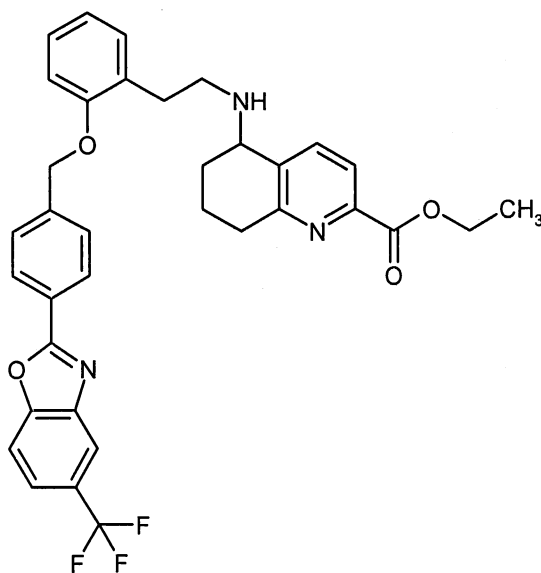


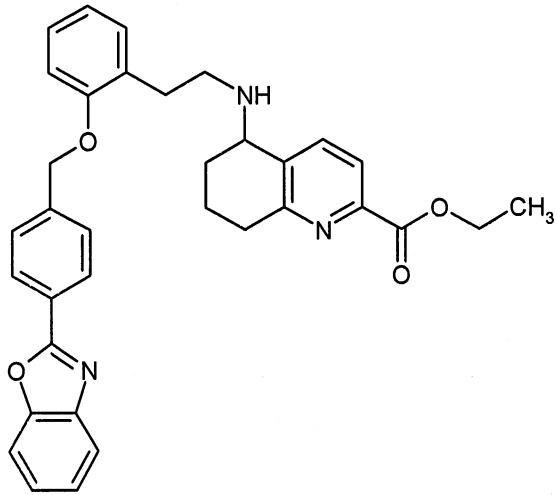
Xử lý 78g (111,39mmol) ethyl 5-{{[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 80A) trong 1200ml THF, bổ sung 47ml triethylamin và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, lọc tinh thể triethylamonichlorua kết tủa và rửa bằng THF. Làm bay hơi dịch lọc thu được đến khô. Hoà tan phần còn lại trong ethyl axetat, rửa hai lần bằng dung dịch nước natri clorua nồng độ 10%, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi một lần nữa đến khô. Thu được 69g (111,24mmol, 99,9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

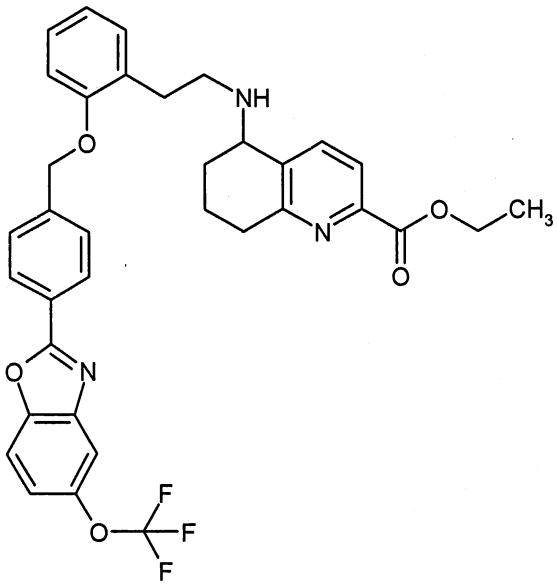
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 609/611$ ($M+H$)⁺.

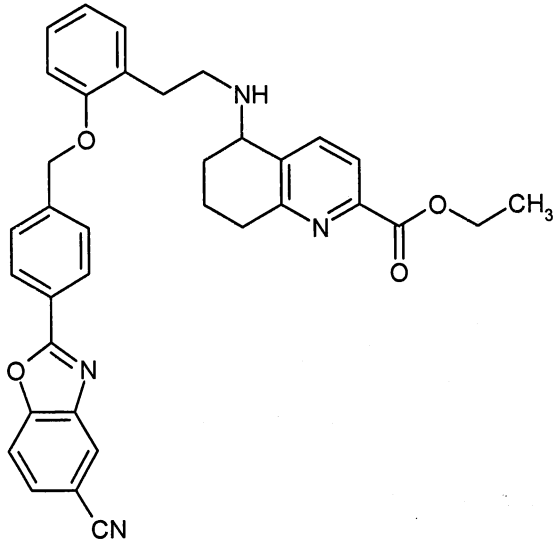
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,66-2,89 (m, 6H), 3,75 (br. s, 1H), 4,27 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 3H), 7,83 (d, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

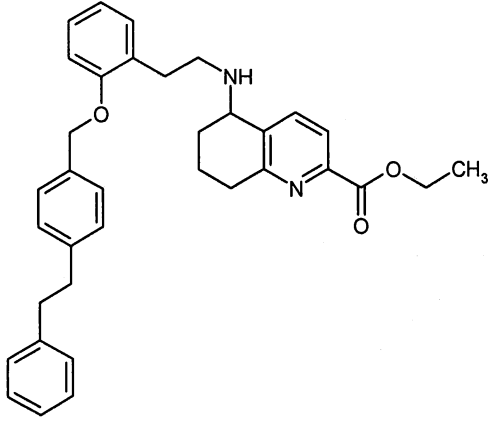
Tương tự Ví dụ 86A, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
87A	ethyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 81A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 616 (M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,61-1,79 (m, 2H), 1,81-2,03 (m, 3H), 2,72-2,92 (m, 6H), 3,73-3,86 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15-7,27 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,18-8,30 (m, 3H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
88A	etyl 5-{{2-(2-{{4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}-oxy}phenyl)ethyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{2-(2-{{4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 82A)	

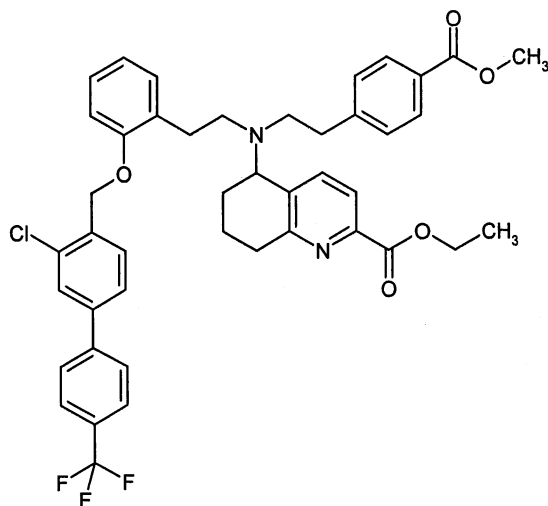
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
89A	ethyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 83A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 632$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
90A	ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 84A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,93$ phút; $m/z = 573$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,69-2,91 (m, 6H), 3,78 (br. s, 1H), 4,27 (q, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 3H), 7,83-7,95 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,43 (d, 1H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
91A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}-phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}-phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 85A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 535 (M+H)^+$.

Ví dụ 92A

Etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

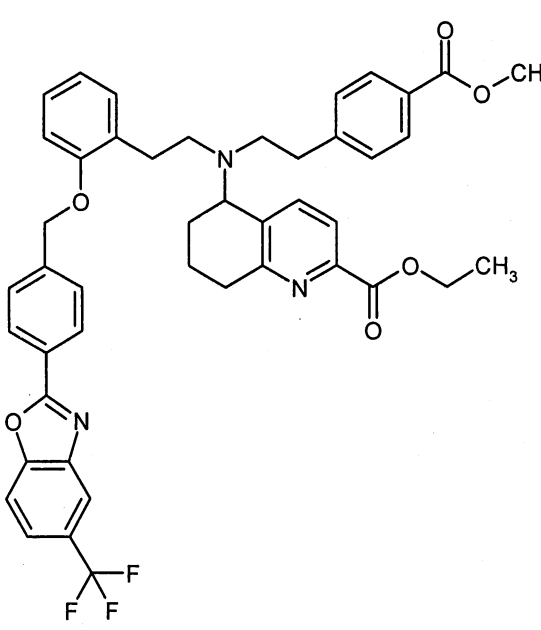


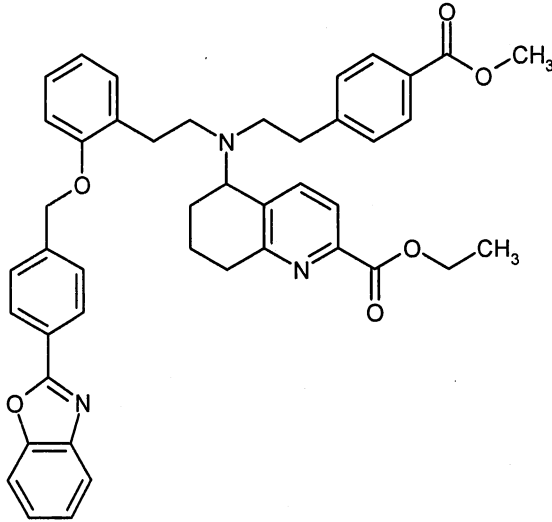
Khuấy hỗn dịch gồm 69g (111,24mmol) etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 86A), 129g (444,98mmol) metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat và 17,68g (166,87mmol) natri cacbonat khan trong 1500ml axetonitril khan ở nhiệt độ bể là 110°C qua đêm. Tiếp theo, bổ sung 65,54g metyl 4-(2-iodoetyl)benzoate nữa và 23,06g (166,87mmol) kali carbonat dạng bột, và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu trong 48 giờ nữa. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng, lọc muối vô cơ ra khỏi hỗn hợp và làm bay hơi dịch lọc thu được đến khô. Xử lý phần cặn thu được trong etyl axetat, rửa hai lần bằng dung dịch natri clorua nồng độ 10%, làm khô bằng magie sulfat, lọc và tiếp theo làm bay hơi một lần nữa đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (3 kg) (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 8:2 → 7:3). Thu được 42g (54,45mmol, 49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

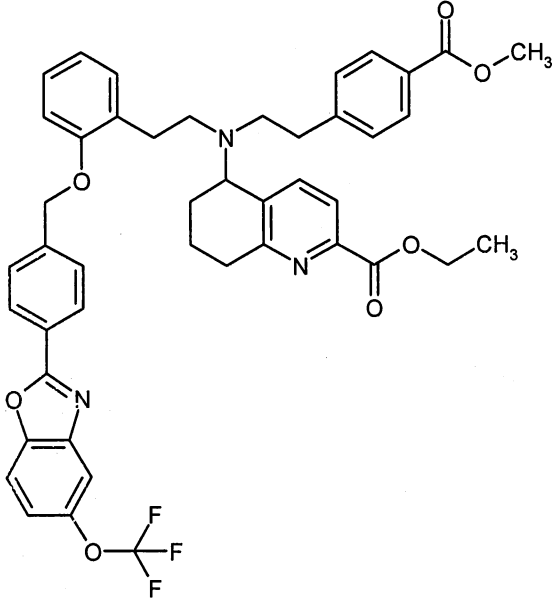
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,69$ phút; $m/z = 771/773$ ($M+H$)⁺.

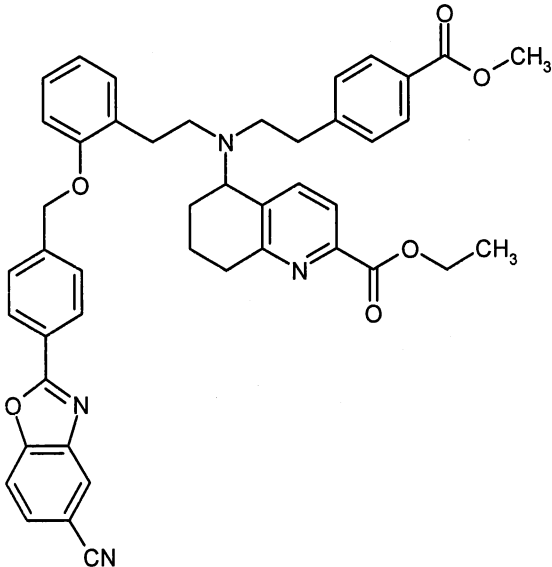
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,56-2,79 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,07 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,88 (m, 5H).

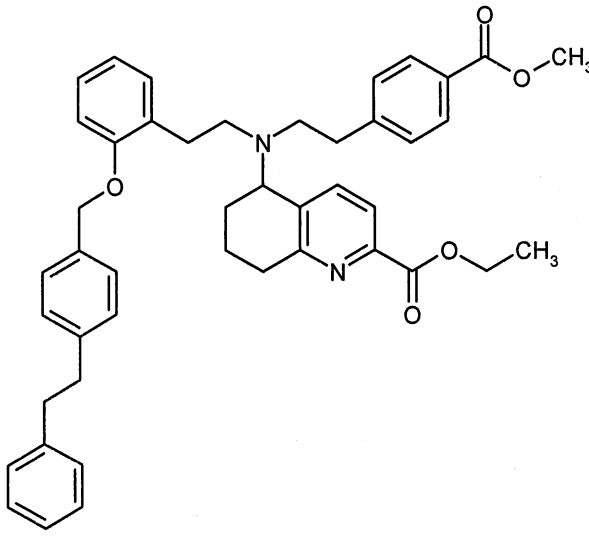
Tương tự Ví dụ 92A, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
93A	etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}- {2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8- tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3- benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}- amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2- carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 87A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; $m/z = 778$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,58- 2,86 (m, 10H), 3,74 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,20 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00- 7,14 (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,23 (s, 1H).

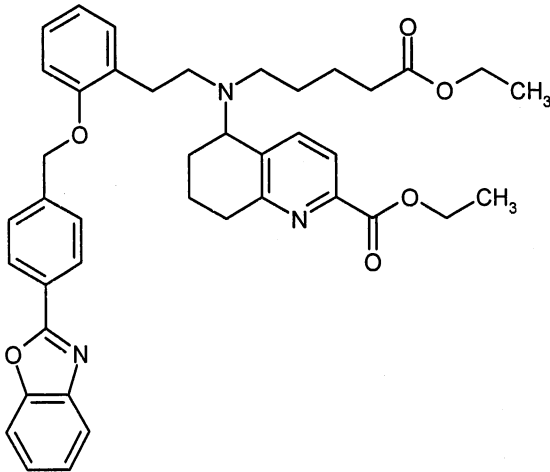
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
94A	ethyl 5-([2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 88A) và methyl 4-(2-iodoethyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,55 phút; m/z = 710 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,58-2,84 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,03-5,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,77-7,85 (m, 2H), 8,11 (d, 2H).

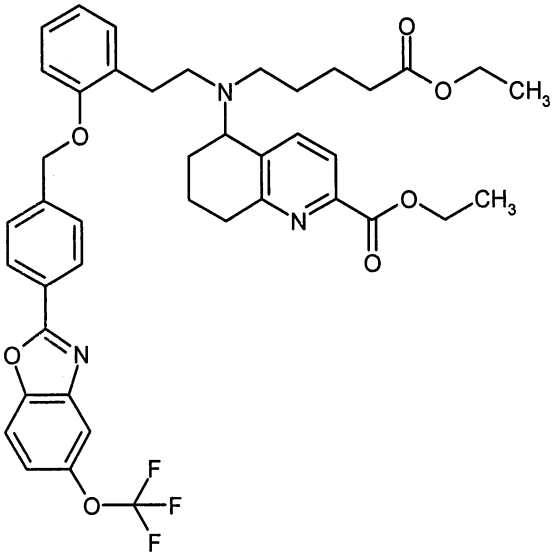
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
95A	etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}- {2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol- 2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl} amino)- 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3- benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}- amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2- carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 89A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,66$ phút; $m/z = 794$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57- 2,85 (m, 10H), 3,75 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,06-7,15 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,87-7,95 (m, 2H), 8,10 (d, 2H).

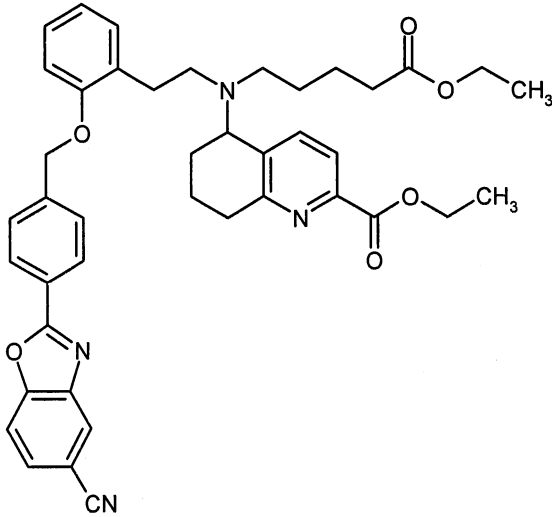
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
96A	ethyl 5-([2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 90A) và metyl 4-(2-iodoethyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,50$ phút; $m/z = 735$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,58-2,86 (m, 10H), 3,75 (s, 3H), 4,00-4,13 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 5,03-5,17 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99-7,14 (m, 4H), 7,21 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,42 (s, 1H).

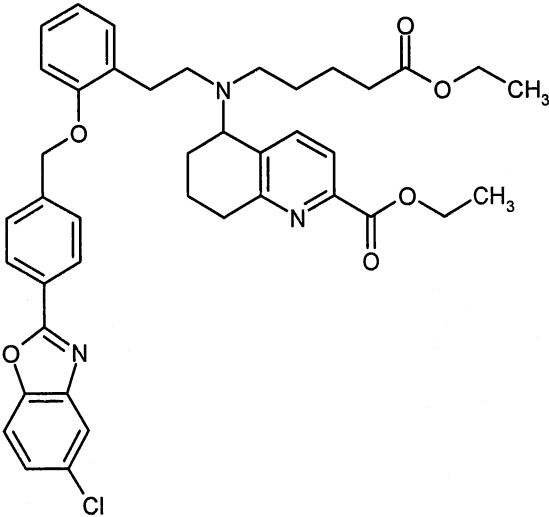
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
97A	ethyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}-[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{{2-[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 91A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,58$ phút; $m/z = 697$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,29 (t, 3H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,57-2,87 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,91 (q, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,95-7,07 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 10H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,80 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 35A và 36A, các hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
99A	ethyl 5-{{2-{{2-{{4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl}(5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{{2-{{2-{{4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 88A) và ethyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,27 phút; m/z = 676 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 4H), 1,31-1,57 (m, 5H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,64-2,88 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,18 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,78-7,92 (m, 3H), 8,18 (d, 2H).

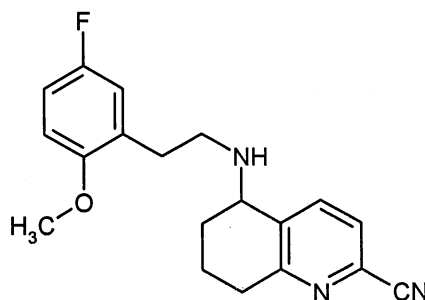
Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
100A	ethyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}-oxy)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-({2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 89A) và ethyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,43$ phút; $m/z = 760$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,09 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,30-1,56 (m, 6H), 1,56-1,71 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,90-4,03 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 5,04-5,18 (m, 2H), 6,88 (br. t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 8,19 (d, 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
101A	ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-xyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 90A) và ethyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,24$ phút; $m/z = 701$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,72 (m, 7H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,91-4,02 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,11 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
102A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 62A) và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,39$ phút; $m/z = 710/712$ (M+H)⁺.

Ví dụ 103A

rac-5-{[2-(5-Flo-2-metoxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril



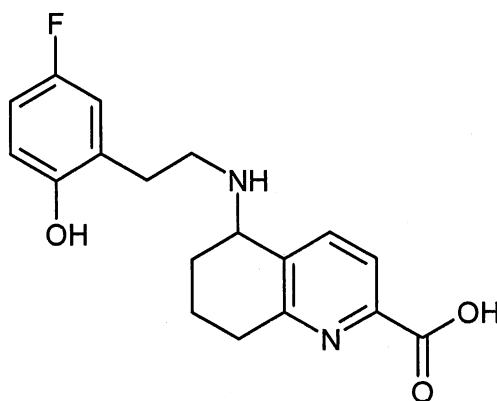
Hoà tan 21,98g (127,66mmol) 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril, 21,6g (127,66mmol) 2-(5-flo-2-metoxyphenyl)etanamin [CAS Reg.-No. 1000533-03-8] và 3,64g (19,15mmol) axit *p*-toluensulphonic monohydrat trong 511ml toluen, và khuấy dung dịch này trong điều kiện hồi lưu qua đêm bằng cách sử dụng thiết bị tách nước. Tiếp theo, cất loại 200ml toluen và, sau khi làm nguội, thay bằng toluene mới. Tiếp theo, làm bay hơi dung dịch phản ứng đến khô và xử lý phần cặn thu được trong 511ml etanol khan và 511ml THF khan. Bổ sung 9,66g (255,32mmol) natri bohydrua từ từ vào dung dịch đồng thời khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 20°C, (thận trọng: hỗn hợp phản ứng tạo bọt). Tiếp theo, khuấy dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ qua đêm. Tiếp theo, thêm dung dịch nước natri clorua nồng độ 10% vào một cách thận trọng, và chiết hỗn hợp phản ứng hai lần bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng natri sulfat, lọc và sau đó cô đến khô. Tinh chế phần cặn thu được theo cách này bằng cách sắc ký cột trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 2:1). Thu được 19,5g (59,93mmol, 46% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,55$ phút; $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,63-1,81 (m, 2H), 1,84-2,04 (m, 2H), 2,12 (br. s, 1H), 2,63-2,93 (m, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (br. s, 1H), 6,87-7,08 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

Ví dụ 104A

Axit *rac*-5-{[2-(5-Flo-2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic



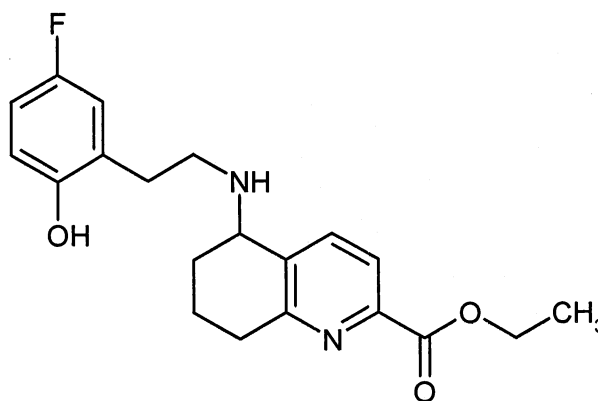
Xử lý 72,8g (223,73mmol) *rac*-5-{[2-(5-flo-2-metoxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril trong 360ml axit bromhydric (48% trong nước) và ban đầu khuấy ở nhiệt độ sôi trong 12 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và để yên ở nhiệt độ này qua đêm. Tiếp theo, pha loãng dung dịch phản ứng bằng 400ml nước và điều chỉnh đến độ pH 6 bằng cách sử dụng dung dịch natri

bicacbonat bão hoà. Lọc hút các tinh thể tạo thành, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở 50°C. Thu được 59g (178,59mmol, 80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,30$ phút; $m/z = 331$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 105A

rac-etyl 5-{{2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



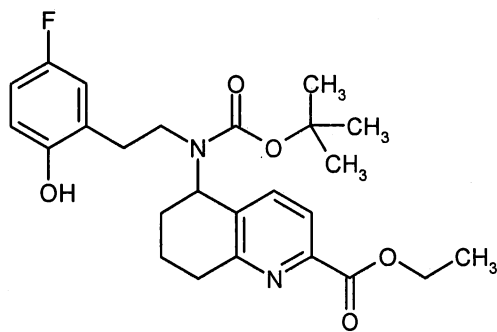
Bổ sung 40ml etanol khan và 4ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 1,93g (5,84mmol) axit *rac*-5-{{2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic, và khuấy hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và trước tiên bổ sung etyl axetat, sau đó bổ sung từ từ dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà vào. Tách riêng pha hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 1,67g (4,66mmol, 80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,60$ phút; $m/z = 359$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,32 (t, 3H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 4H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 10,56-10,73 (m, 1H).

Ví dụ 106A

rac-etyl 5-{{(*tert*-butoxycacbonyl)[2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



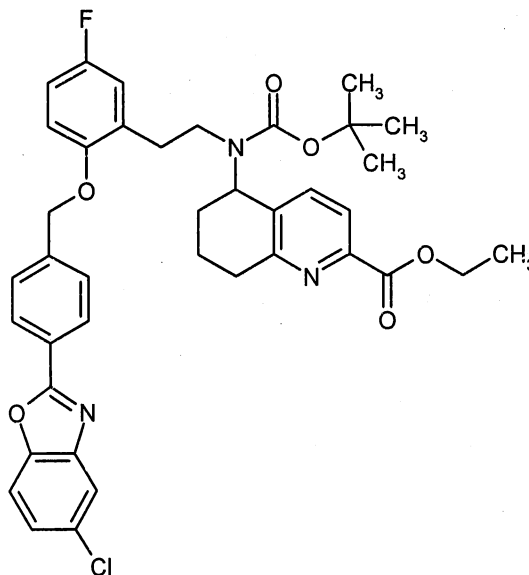
Hoà tan 3,73g (10,41mmol) *rac*-ethyl 5-([2-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat trong 30ml điclorometan và làm lạnh đến 0°C đồng thời khuấy. Bổ sung từ từ từng giọt dung dịch chứa 2,95g (13,53mmol) di-*tert*-butylđicacbonat trong 10ml điclorometan, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, cô dung dịch phản ứng đến khô và nghiền phần còn lại với diethylate. Sau khi lọc, rửa bánh lọc lặp lại bằng diethylate và tiếp theo làm khô bằng không khí. Thu được 4,17g (9,09mmol, 87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 459$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /phần triệu): 1,12 (br. s, 4H), 1,31 (t, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,67-1,90 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 3H), 2,63-2,98 (m, 5H), 3,20-3,55 (m, 1H, bị che một phần bởi H₂O tín hiệu), 4,32 (q, 2H), 4,64-4,87 (m, 0,5H), 5,08-5,27 (m, 0,5H), 6,65-7,00 (m, 3H), 7,43-7,63 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,37 (s, 1H).

Ví dụ 107A

rac-ethyl 5-((*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-{[4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-fluorophenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

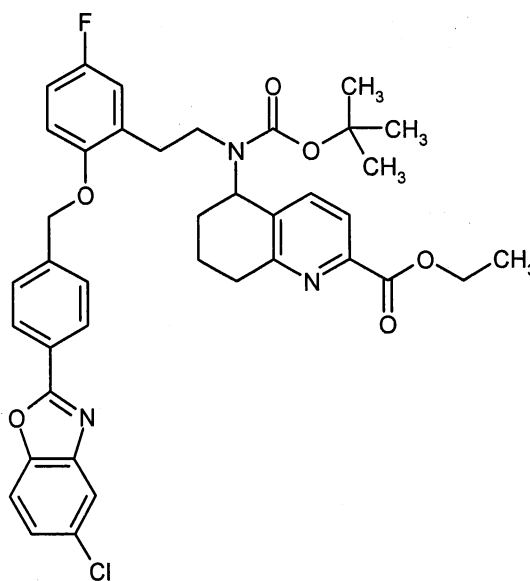


Gia nhiệt 4,17g (9,09mmol) *rac*-etyl 5-{{*tert*-butoxycarbonyl}[2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat, 3,04g (10,91mmol) 5-clo-2-[4-(clometyl)phenyl]-1,3-benzoxazol và 3,14 g (22,74mmol) kali cacbonat trong 120ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1). Thu được 5,43g (7,75mmol, 85% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 108A và Ví dụ 109A

Etyl 5-{{*tert*-butoxycarbonyl}[2-(2-{{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 2,5g (3,57mmol) raxemic etyl 5-{{*tert*-butoxycarbonyl}[2-(2-{{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 107A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiracel OD-H, 5μm, 250mm x 20mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 75:25 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 100ml/phút; áp suất: 8000KPa (80bar); phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 40°C]:

Ví dụ 108A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 1020mg

$R_t = 3,497$ phút; độ tinh khiết hóa học $>99,9\%$; $>99\%$ ee

[cột: Chiralpak OD-H, $5\mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4,6\text{mm}$; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 109A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 1040mg

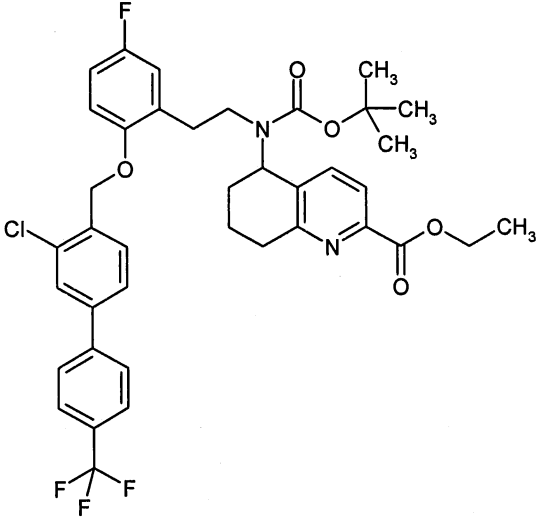
$R_t = 4,97$ phút; độ tinh khiết hóa học $>99\%$; $>95\%$ ee

[cột: Chiralpak OD-H, $5\mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4,6\text{mm}$; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; $m/z = 700/702$ ($M+H$)⁺.

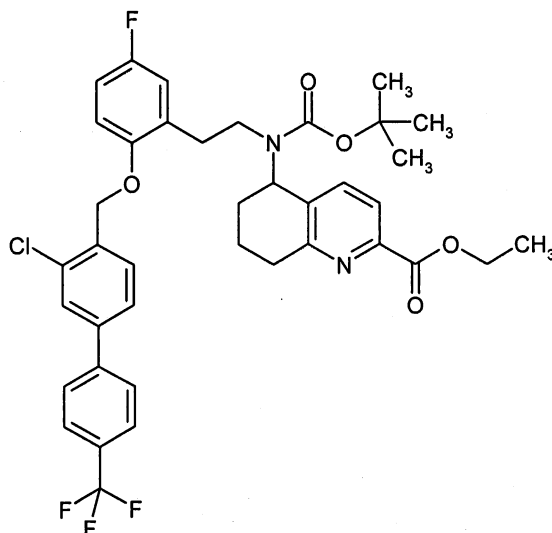
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,09 (br. s, 4H), 1,27 (m, 3H), 1,43 (s, 5H), 1,50-1,62 (m, 0,5H), 1,63-1,75 (m, 0,5H), 1,76-1,97 (m, 3H), 2,59-2,80 (m, 2H), 2,81-3,04 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 0,5H, bị che một phần bởi H₂O tín hiệu), 3,42-3,57 (m, 0,5H), 4,27 (q, 2H), 4,39-4,60 (m, 0,5H), 5,00-5,11 (m, 0,5H), 5,11-5,26 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 0,5H), 6,99-7,17 (m, 2,5H), 7,44 (d, 0,5H), 7,51 (d, 1,5H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

Tương tự Ví dụ 107A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
110A	<i>rac</i>-etyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycarbonyl}[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat  từ <i>rac</i>-etyl 5-{{<i>tert</i>-butoxycarbonyl}[2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat và 4-(bromometyl)-3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,10 (br. s, 4H), 1,21-1,34 (m, 3H), 1,43 (s, 5H), 1,56-1,76 (m, 2H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 0,5H), 2,58-2,73 (m, 2H), 2,74-2,99 (m, 2,5H), 3,16-3,29 (m, 0,5H), 3,38-3,53 (m, 0,5H), 4,30 (q, 2H), 4,39-4,65 (m, 0,5H), 5,00-5,22 (m, 2,5H), 6,93 (d, 1H), 7,01-7,19 (m, 2H), 7,41 (d, 0,5H), 7,52 (d, 0,5H), 7,64 (t, 1H), 7,73 (br. s, 2H), 7,79-7,93 (m, 4H), 7,99-8,12 (m, 1H).

Ví dụ 111A và Ví dụ 112A

Etyl 5-{{*tert*-butoxycarbonyl}[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 2,59g (3,56mmol) raxemic etyl 5-{{(tert-butoxycacbonyl)[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}}-5-flophenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 110A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiracel OD, 20 μ m, 250mm x 30mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 80:20 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 175ml/phút; áp suất: 13500KPa (135 bar); phát hiện nhờ UV: 210nm; nhiệt độ: 40°C]:

Ví dụ 111A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 1130mg

R_t = 2,24 phút; độ tinh khiết hóa học >85%; >99% ee

[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; m/z = 727/729 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 112A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 1170mg

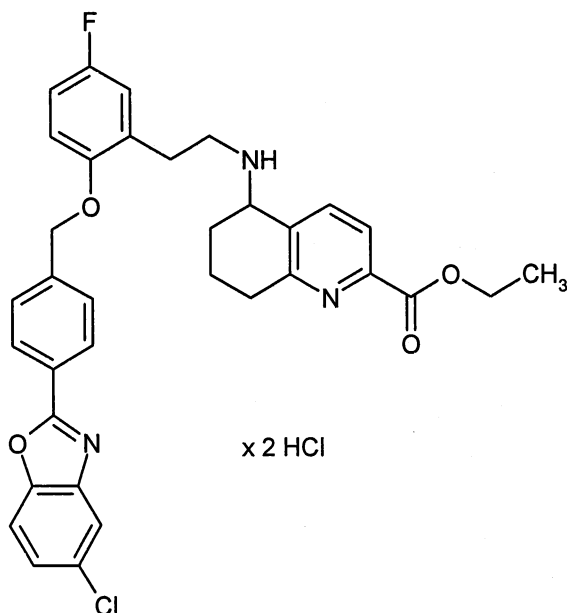
R_t = 3,33 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >90% ee

[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,65 phút; m/z = 727/729 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 113A

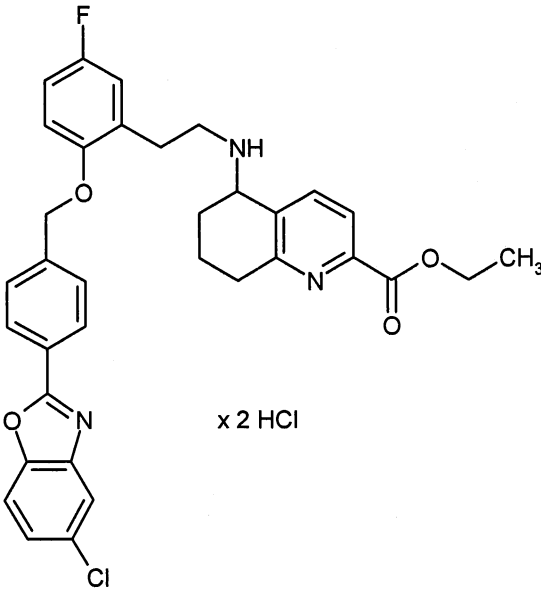
Etyl 5-{{2-(2-{{4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}-5-flophenyl)etyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)

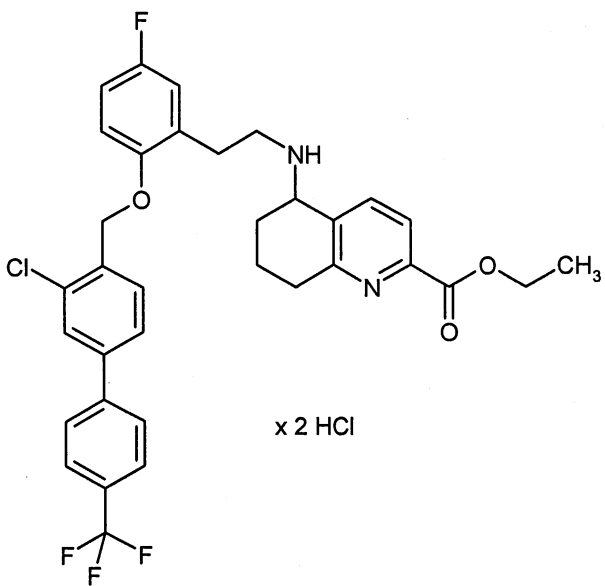


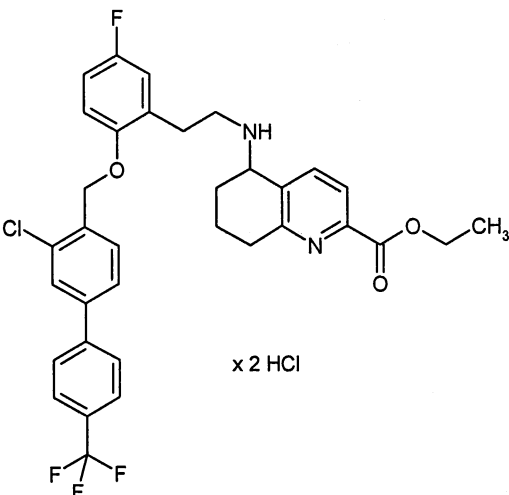
Bổ sung 11ml dung dịch hydro clorua 4N trong đioxan vào 1025mg (1,46mmol) etyl 5-{{(tert-butoxycacbonyl)[2-(2-{{4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}-5-flophenyl)etyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 109A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng dietylete và sau đó làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở 40°C qua đêm. Thu được 980mg (1,46mmol, khoảng 99% theo lý thuyết) sản phẩm nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 600/602$ (M+H)⁺.

Tương tự Ví dụ 113A, điều chế được các hợp chất sau đây:

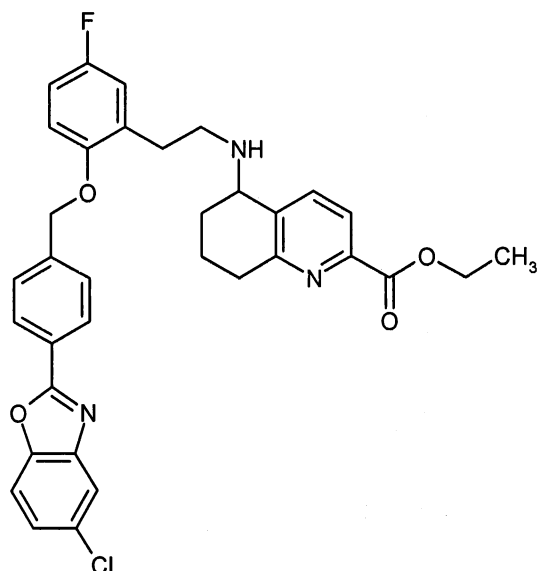
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
114A	ethyl 5-{{2-(2-{{4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl}oxy}}-5-flophenyl)ethyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1)  x 2 HCl từ ethyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{{4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}}-5-flophenyl)ethyl}amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 108A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,01$ phút; $m/z = 600/602$ $(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
115A	etyl 5- {[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1)  x 2 HCl từ etyl 5- {(<i>tert</i>-butoxycacbonyl)[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 111A)	

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
116A	etyl 5- {[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)  x 2 HCl từ etyl 5- {(tert-butoxycacbonyl)[2-(2- {[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 112A)	

Ví dụ 117A

Etyl 5- {[2-(2- {[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

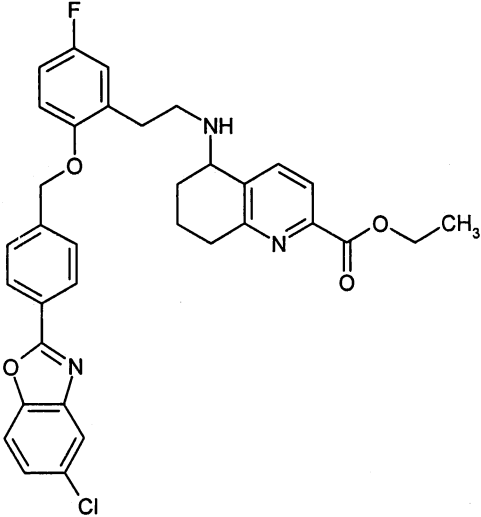


Xử lý 980mg (1,46mmol) ethyl 5-([2-(2-([3-chloro-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methoxy)phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đĩhydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 113A) trong 20ml THF, bổ sung 0,81ml trietylamin vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, bổ sung ethyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng, tách các pha và chiết pha hữu cơ một lần nữa bằng ethyl axetat. Rửa pha hữu cơ gộp lại bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và sau đó làm bay hơi đến khô. Thu được 760mg (1,27mmol, 87% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

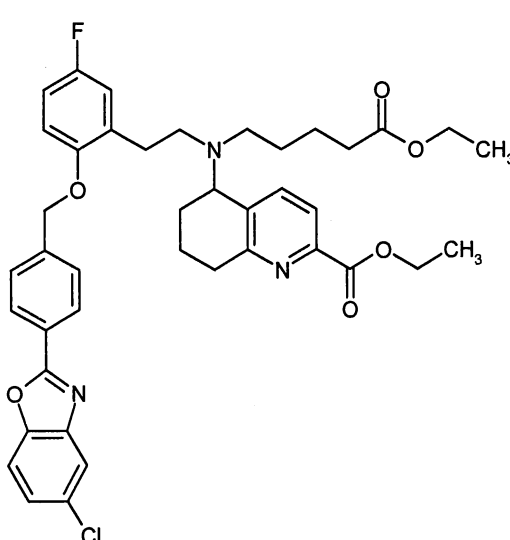
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 600/602$ ($M+H$)⁺.

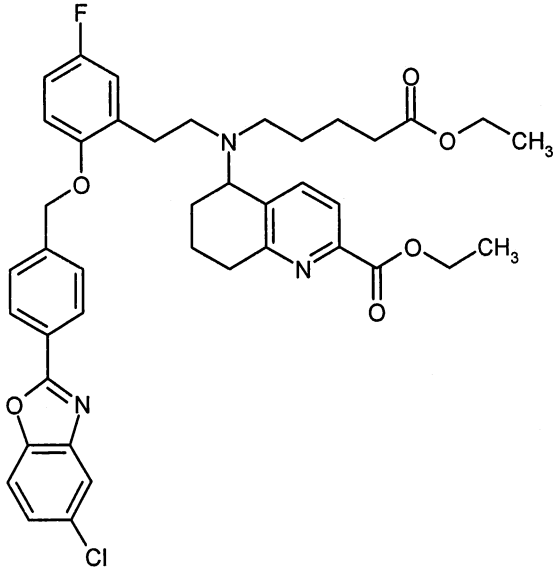
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,28 (t, 3H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 6H), 3,65-3,89 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,94-7,15 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 117A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
118A	ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)-biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 114A)	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,05 phút; m/z = 600/602 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,28 (t, 3H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 6H), 3,71-3,87 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,95-7,15 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 2H).

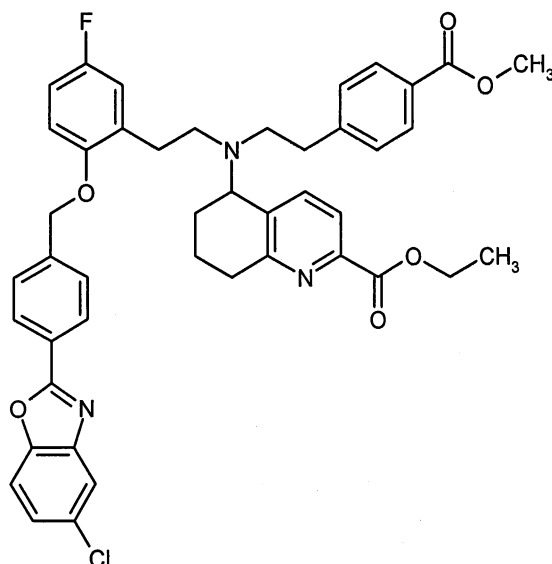
Tương tự Ví dụ 35A và 36A, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
119A	ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 118A) và ethyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,48$ phút; $m/z = 728/730$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 4H), 3,91-4,02 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,15 (m, 2H), 6,96-7,08 (m, 3H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,17 (d, 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
120A	etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 117A) và etyl 5-bromopentanoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,49$ phút; $m/z = 728/730$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,30-1,69 (m, 6H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,16 (m, 2H), 6,95-7,07 (m, 3H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (d, 2H).

Ví dụ 121A

Etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

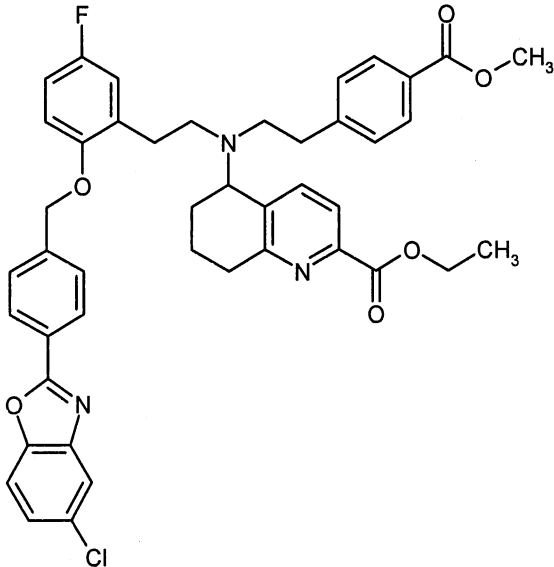


Khuấy hỗn dịch gồm 375mg (0,63mmol) etyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 117A), 272mg (0,94mmol) metyl 4-(2-iodoethyl)benzoat và 99mg (0,94mmol) natri cacbonat khan trong 10ml axetonitril khan qua đêm ở nhiệt độ bể là 110°C. Tiếp theo, bổ sung 272mg metyl 4-(2-iodoethyl)benzoat nữa và 99mg natri cacbonat, và gia nhiệt hỗn hợp một lần nữa trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, bổ sung 272mg metyl 4-(2-iodoethyl)benzoat và 99mg natri carbonat, và gia nhiệt lại hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng, bổ sung etyl axetat và nước, tách riêng pha hữu cơ được và chiết pha nước ba lần nữa bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cần thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: ete dầu mỏ/etyl axetat 4:1 → 2:1). Thu được 324mg (0,42mmol, 68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; $m/z = 762/764$ ($M+H$)⁺.

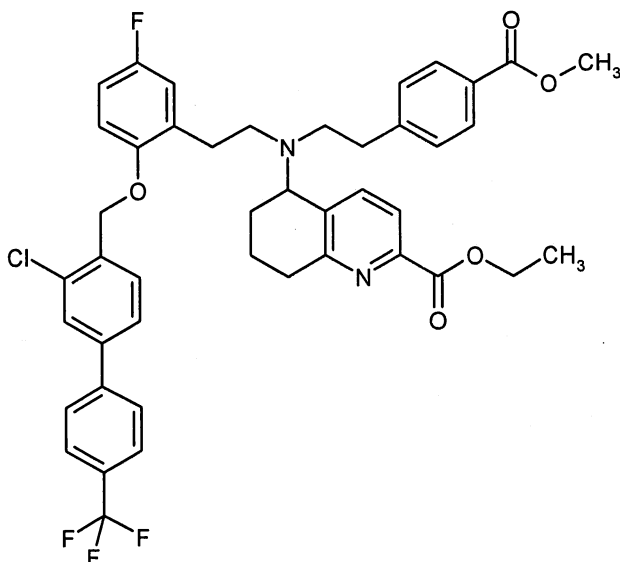
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,83 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 121A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
122A	ethyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ ethyl 5-{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 118A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,63$ phút; $m/z = 762/764$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,26 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,81 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (d, 2H).

Ví dụ 123A

Etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

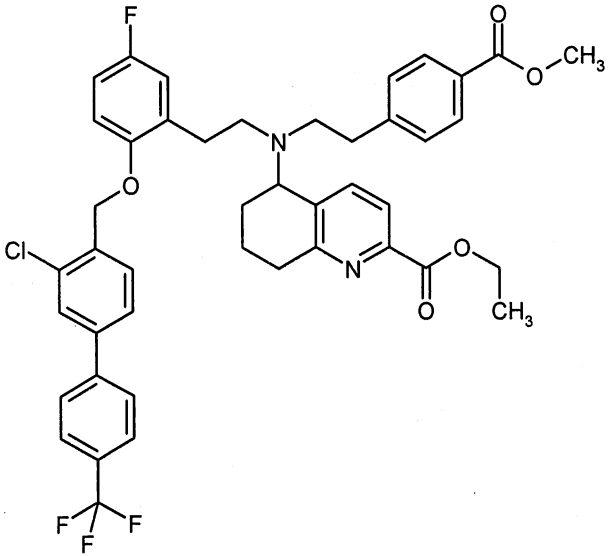


Bổ sung 685mg (2,36mmol) metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat và 188mg (1,77mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 740mg (1,18mmol) etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 116A) trong 20ml axetonitril khan, và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Bổ sung tiếp 342mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Lặp lại quá trình này thêm hai lần nữa vào những ngày tiếp theo. Sau đó, bổ sung tiếp 342mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoate nữa và 188mg natri cacbonat khan và khuấy hỗn hợp được trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Bổ sung tiếp 342mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat vào dung dịch phản ứng, và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc bằng axetonitril và cô dịch lọc đến khô. Xử lý phần còn lại trong etyl axetat, và thêm nước vào. Tách riêng pha hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1). Thu được 588mg (0,40mmol, 63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,68$ phút; $m/z = 789/791$ ($M+H$)⁺.

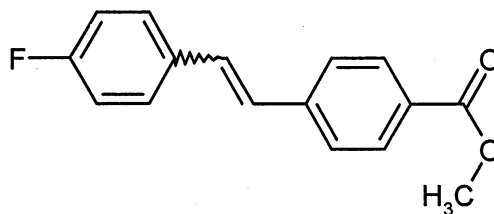
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,00-5,10 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,88 (m, 5H).

Tương tự Ví dụ 123A, hợp chất sau đây được điều chế:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
124A	etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-{[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 115A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,68 phút; m/z = 789/791 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,27 (t, 3H), 1,42-1,69 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,00-5,10 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,03-7,15 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,77-7,89 (m, 5H).

Ví dụ 125A

Metyl 4-[(E/Z)-2-(4-flophenyl)vinyl]benzoat

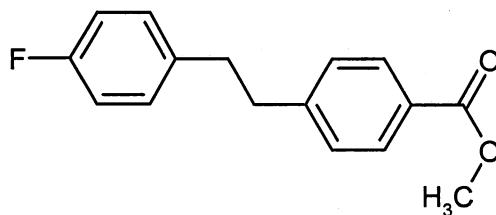


Hoà tan 79,75g (176,70mmol) (4-flobenzyl)(triphenyl)phosphonibromua và 29,59g (180,24mmol) methyl 4-formylbenzoat trong 250ml metanol, làm lạnh dung dịch đến 0°C và bổ sung từ từ 10,98g (203,21mmol) natri metoxit. Tiếp theo, làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau đó, làm lạnh một lần nữa dung dịch phản ứng đến 0°C, bổ sung tiếp 4,77g (88,35mmol) natri metoxit làm nhiều lần và, sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy hỗn hợp này qua đêm một lần nữa. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng metanol và làm khô trong tủ sấy ở 40°C và trong điều kiện áp suất thấp qua đêm. Thu được 21,08g (82,25mmol, 46,5% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này. Làm bay hơi phần dịch lọc đến khô và tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1). Thu được tiếp 23,75g (92,67mmol, 52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,80$ phút; $m/z = 257$ ($M+H$)⁺ (phân đoạn 1); $R_t = 2,82$ phút; $m/z = 257$ ($M+H$)⁺ (phân đoạn 2).

Ví dụ 126A

Methyl 4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzoat

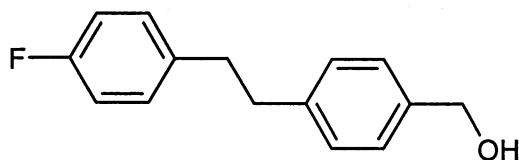


Bổ sung 2g 10% paladi trên cacbon vào 44g (171,70mmol) methyl 4-[(*E/Z*)-2-(4-flophenyl)vinyl]benzoat trong 500ml THF, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khí quyển hydro và áp suất tiêu chuẩn. Tiếp theo, bổ sung 1g paladi trên cacbon 10%, và khuấy hỗn hợp một lần nữa ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khí quyển hydro và áp suất tiêu chuẩn. Tiếp theo, lọc hỗn hợp phản ứng và dịch lọc thu được được cô đến khô. Thu được 35g (135,5mmol, 79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,76$ phút; $m/z = 259$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 127A

{4-[2-(4-flophenyl)etyl]phenyl}metanol



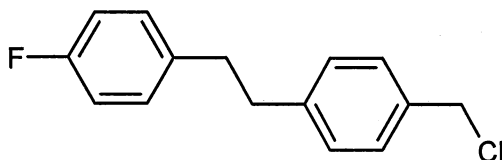
Thêm nhỏ giọt từ từ 45ml dung dịch chứa lithi nhôm hydrua 3,5M trong toluen vào dung dịch chứa 35,4g (136,98mmol) metyl 4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzoat trong 500ml THF khan trong điều kiện hồi lưu. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong một giờ. Tiếp theo, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và bổ sung từ từ và thận trọng 500ml dung dịch 1M axit clohydric đã được làm lạnh trên đá. Bổ sung 750ml etyl axetat vào, loại bỏ pha nước và rửa pha hữu cơ lần lượt mỗi lần bằng axit clohydric 1M và dung dịch natri clorua bão hoà. Tiếp theo, làm khô pha hữu cơ bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 31,5g (136,7mmol, 99,9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 213$ ($M+H-H_2O$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 2,84 (s, 4H), 4,44 (d, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,13-7,27 (m, 6H).

Ví dụ 128A

1-(clometyl)-4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzen

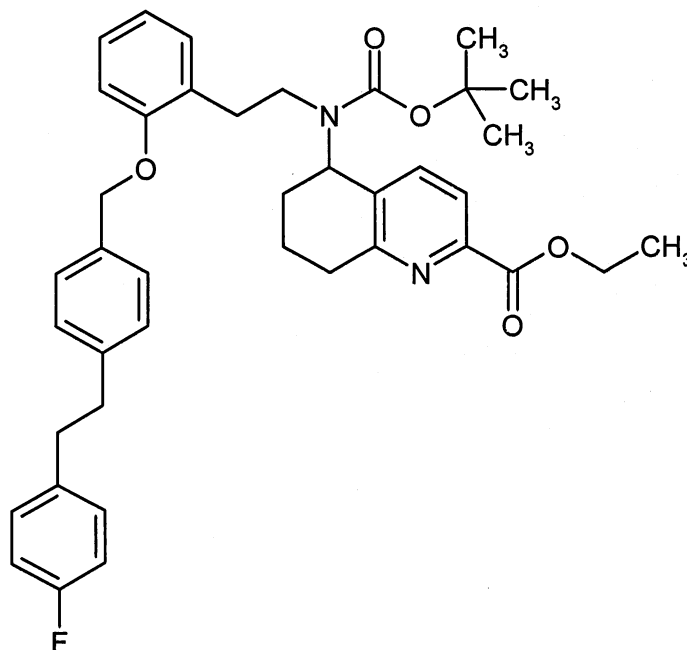


Ở 0°C, thêm nhỏ giọt từ từ 14,96ml thionyl clorua trong 100ml điclometan vào dung dịch chứa 31,5g (136,7mmol) {4-[2-(4-flophenyl)etyl]phenyl}metanol trong 400ml điclometan. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ nữa. Tiếp theo, làm lạnh hỗn hợp phản ứng một lần nữa đến 0°C, và bổ sung từ từ và thận trọng 200ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà, đồng thời khuấy mạnh. Tiếp theo, bổ sung các phần nhỏ natri bicacbonat rắn vào dung dịch cho đến khi độ pH được điều chỉnh đến 6. Tiếp theo, tách riêng các pha, và làm khô pha hữu cơ bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 28,5g (114,5mmol, 84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ /phần triệu): 2,86 (s, 4H), 4,72 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,33 (d, 2H).

Ví dụ 129A

rac-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

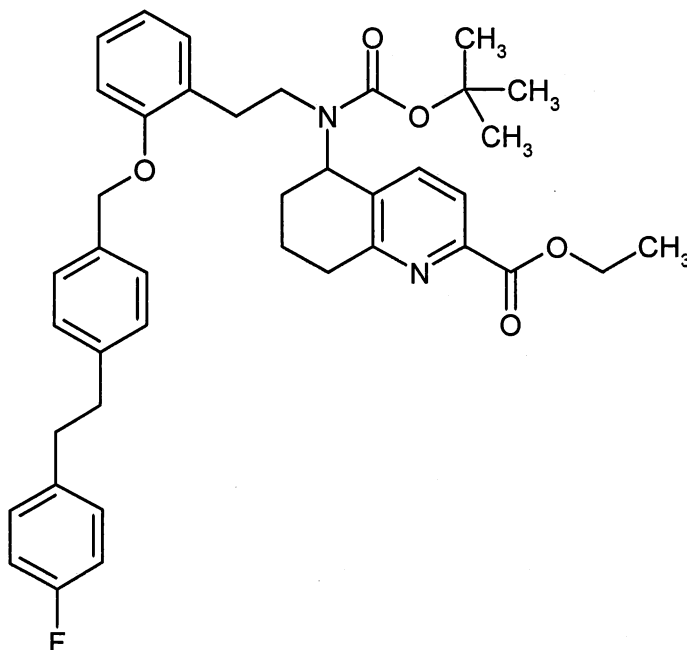


Gia nhiệt 5,60g (12,71mmol) *rac*-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat, 3,79g (15,25mmol) of 1-(clometyl)-4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzen và 2,64g (19,07mmol) kali cacbonat trong 200ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1). Thu được 6,8g (10,42mmol, 82% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,62 phút; m/z = 653 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 130A và Ví dụ 131A

Etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 6,8g (10,42mmol) raxemic etyl 5-[(*tert*-butoxycacbonyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 129A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Chiracel OD-H, 20 μ m, 250mm x 30mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 83:17 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 185ml/phút; áp suất: 135bar; phát hiện nhờ UV: 210nm; nhiệt độ: 38°C]:

Ví dụ 130A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 3240mg

R_t = 2,83 phút; độ tinh khiết hóa học >99,9%; >99% ee
[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; m/z = 653 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 131A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

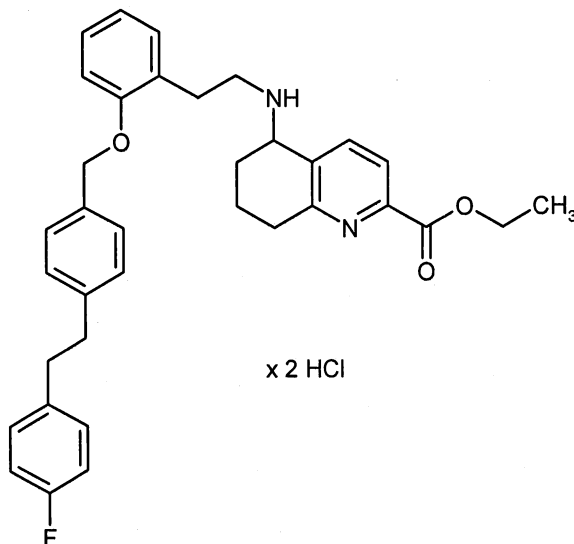
Hiệu suất: 3180mg

R_t = 4,12 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee
[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; m/z = 653 ($M+H$)⁺.

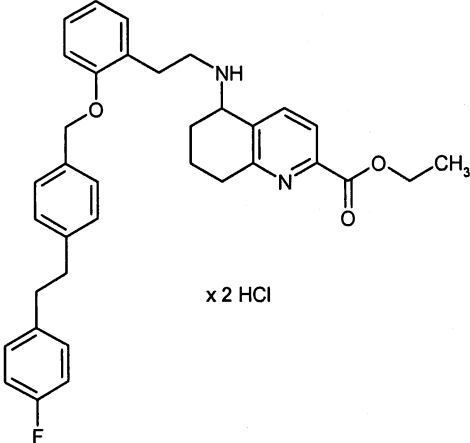
Ví dụ 132A

Etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)



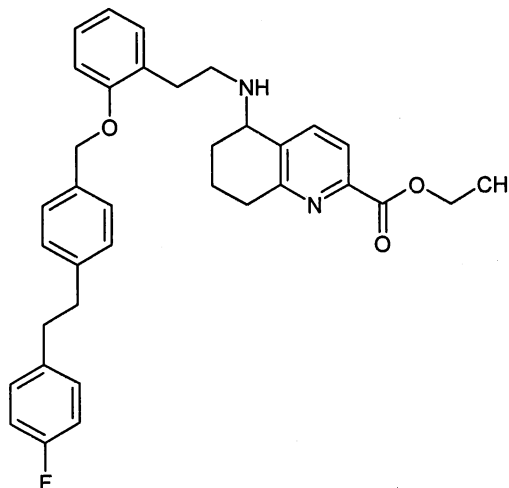
Bổ sung 12ml dung dịch hydro clorua 4N trong đioxan vào 3180mg (4,87mmol) etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 131A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Thu được 3290mg sản phẩm nêu ở đề mục này, sản phẩm này được cho phản ứng tiếp mà không cần mô tả đặc trưng tiếp bằng cách phân tích.

Tương tự Ví dụ 132A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
133A	ethyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1)  x 2 HCl từ ethyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycarbonyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 130A)	

Ví dụ 134A

Ethyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

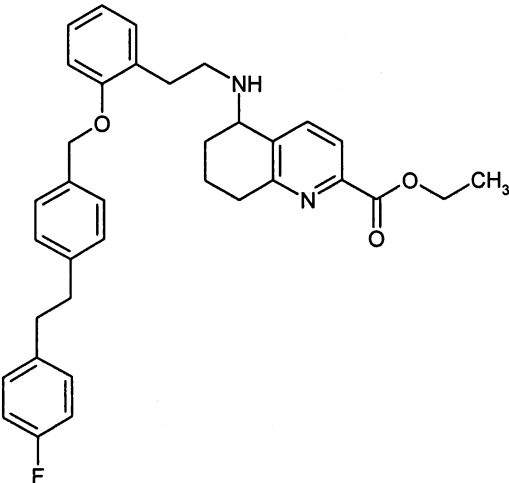


Xử lý 3290mg (5,58mmol) etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 132A) trong 50ml THF, bổ sung 3,11ml trietylamin và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Bổ sung etyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng, tách các pha và chiết pha nước một lần nữa bằng etyl axetat. Rửa lại pha hữu cơ gộp lại bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và sau đó làm bay hơi đến khô. Thu được 2150mg (3,89mmol, 70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,06$ phút; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺.

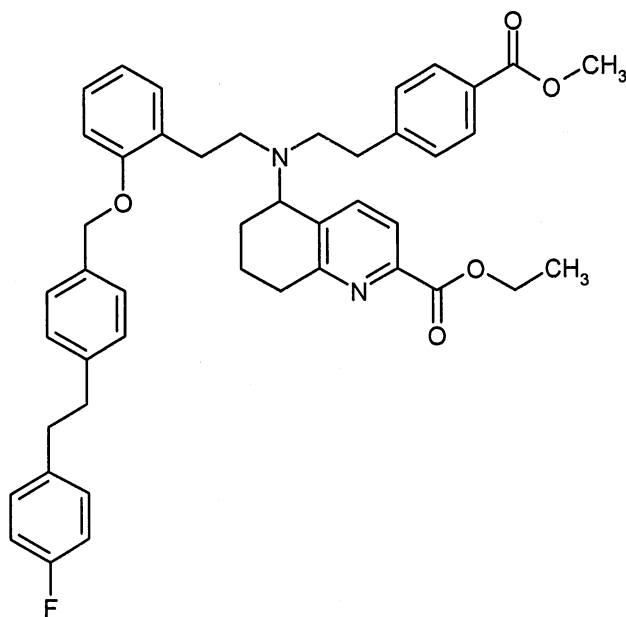
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /phần triệu): 1,30 (t, 3H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,65-2,92 (m, 10H), 3,76 (br. s, 1H), 4,31 (q, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 6H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Tương tự Ví dụ 134A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
135A	ethyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ ethyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 133A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 553$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,30 (t, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,65-2,91 (m, 10H), 3,76 (br. s, 1H), 4,31 (q, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,98-7,11 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 6H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ví dụ 136A

Ethyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

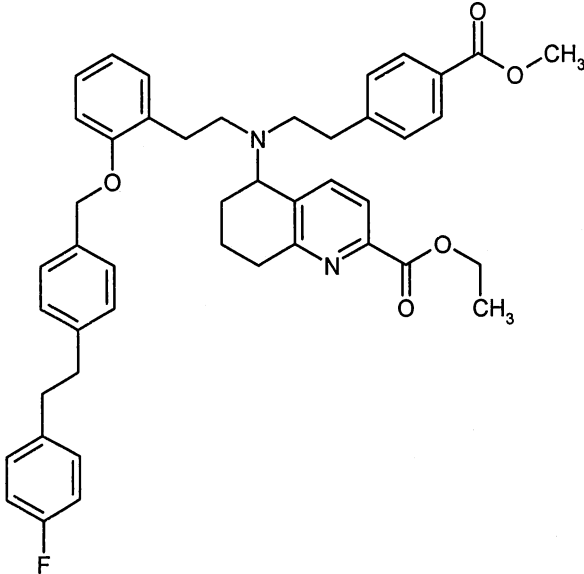


Bổ sung 3118mg (10,75mmol) metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat và 570mg (5,37mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 1980mg (3,58mmol) etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 134A) trong 30ml axetonitril khan, và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Bổ sung tiếp 379mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat, và khuấy hỗn hợp một lần nữa trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, bổ sung tiếp 379mg metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu trong ngày nữa và cuối cùng làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng được, rửa bánh lọc bằng axetonitril và cô dịch lọc đến khô. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1 → 2:1). Thu được 715mg (2,40mmol, hàm lượng 97%, 67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,57$ phút; $m/z = 715$ ($M+H$)⁺.

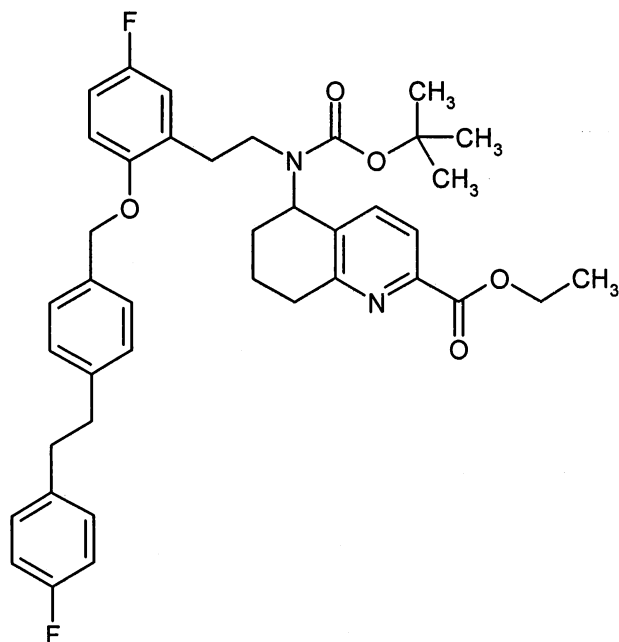
$[\alpha]_D^{20} = +60,75^\circ$, $c = 0,40$, metanol.

Tương tự Ví dụ 136A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
137A	etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 135A) và methyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,57 phút; m/z = 715 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -52,1°, c = 0,325, metanol.

Ví dụ 138A

rac-etyl 5-[(*tert*-butoxycacbonyl){2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

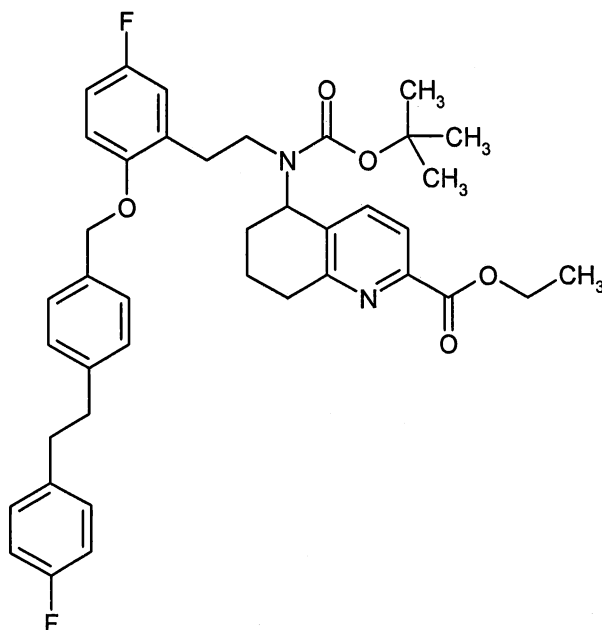


Gia nhiệt 10g (21,81mmol) *rac*-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 106A), 5,98g (23,99mmol) 1-(clometyl)-4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzen và 4,52g (32,71mmol) kali cacbonat trong 240ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 4:1). Thu được 14,11g (21,03mmol, 96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,57$ phút; $m/z = 671$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 139A và Ví dụ 140A

Etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl){2-[5-fluoro-2-(4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl)-oxy]phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 14,11g (21,03mmol) raxemic etyl 5-[(*tert*-butoxycacbonyl){2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 138A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250mm x 50mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 200ml/phút; áp suất: 8000Kpa (80bar); phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 15°C]:

Ví dụ 139A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 5690mg

R_t = 3,98 phút; độ tinh khiết hóa học >99,9%; >99% ee
[cột: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; m/z = 671 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 140A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

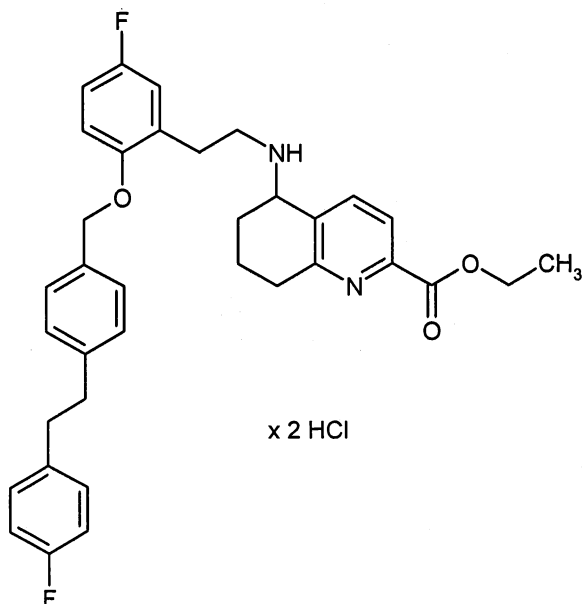
Hiệu suất: 6080mg

R_t = 6,41 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >99% ee
[cột: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/etanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm].

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,61 phút; m/z = 671 ($M+H$)⁺.

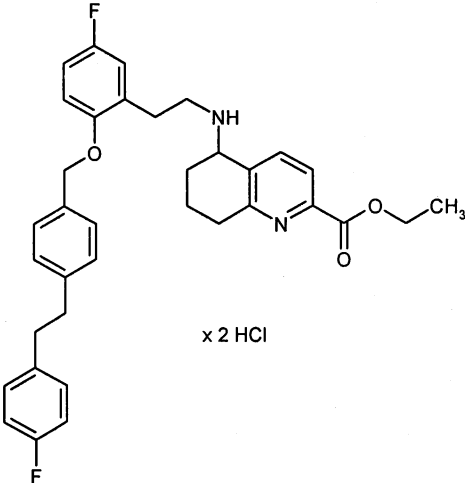
Ví dụ 141A

Etyl 5-({2-[5-flu-2-({4-[2-(4-florophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)



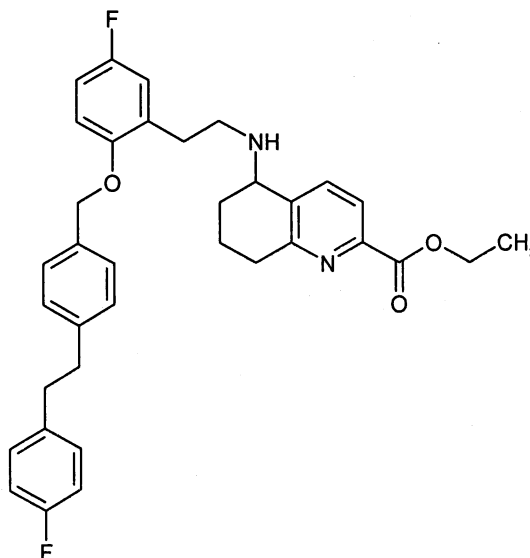
Bổ sung 23ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan vào 6080mg (9,06mmol) etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl){2-[5-flu-2-({4-[2-(4-florophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 140A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Thu được 6240mg sản phẩm nêu ở đề mục này, sản phẩm này được cho phản ứng tiếp mà không cần mô tả đặc trưng tiếp bằng cách phân tích.

Tương tự Ví dụ 141A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
142A	ethyl 5-({2-[5-flu-2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]-benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1)  x 2 HCl từ ethyl 5-[(<i>tert</i>-butoxycacbonyl){2-[5-flu-2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 139A)	

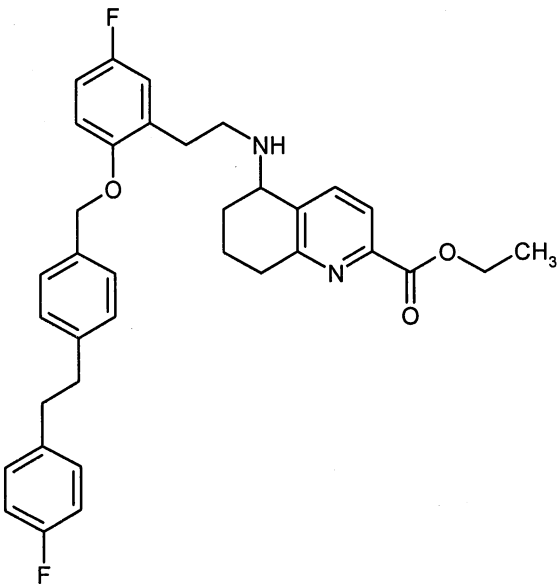
Ví dụ 143A

Etyl 5-({2-[5-flu-2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)



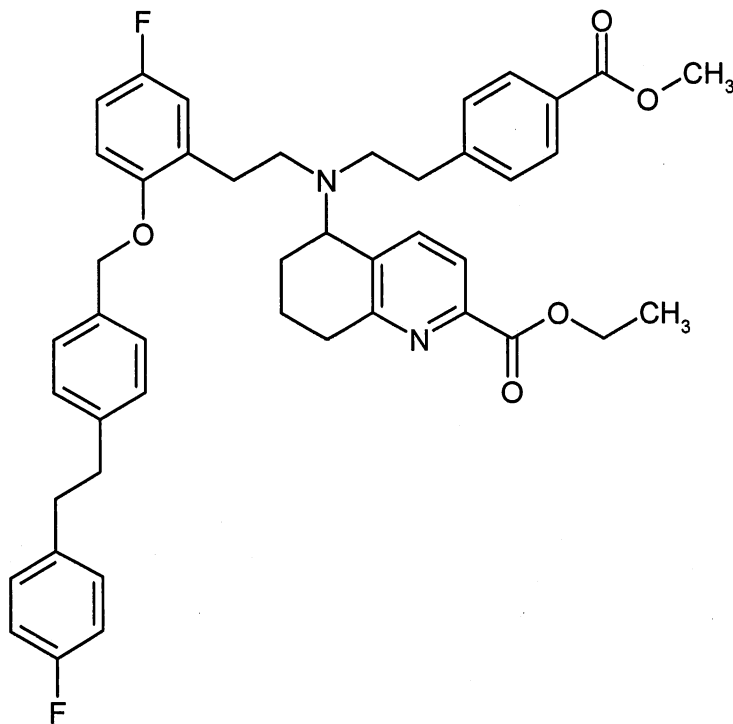
Xử lý 6240mg (10,28mmol) etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 141A) trong 103ml THF, bổ sung 5,7ml trietylamin và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Tiếp theo, bổ sung etyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng, tách các pha và chiết pha nước một lần nữa bằng etyl axetat. Rửa lại pha hữu cơ gộp lại bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cuối cùng làm bay hơi đến khô. Thu được 3600mg (6,31mmol, 61% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được cho phản ứng tiếp mà không cần mô tả đặc trưng tiếp bằng cách phân tích.

Tương tự Ví dụ 143A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
144A	etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 142A)	

Ví dụ 145A

Etyl 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}{2-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

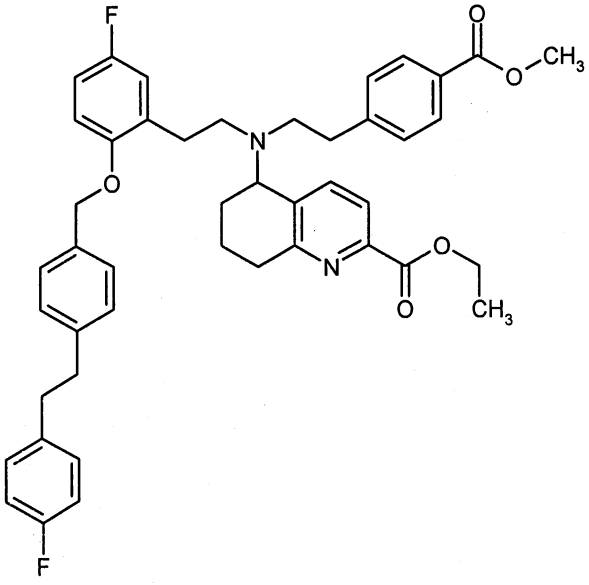


Bổ sung 305mg (1,05mmol) metyl 4-(2-iodoethyl)benzoat và 56mg (0,53mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 200mg (0,35mmol) etyl 5-({2-[5-fluoro-2-({4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 143A) trong 3ml axetonitril khan, và khuấy hỗn hợp trong thiết bị vi sóng (Biotage Initiator) ở 140°C trong 4 giờ. Sau đó, để nguội dung dịch phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (pha động:axetonitril/nước9:1). Thu được 75mg (0,10mmol, 29% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,58$ phút; $m/z = 733$ ($M+H$)⁺.

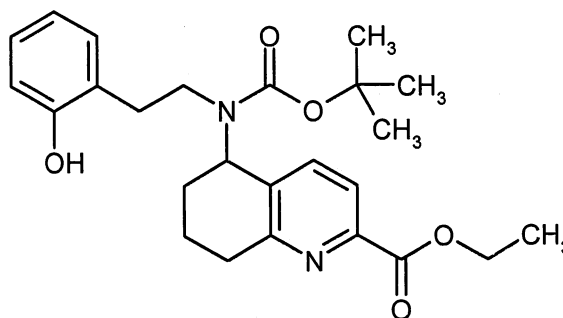
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 1,29 (t, 3H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,56-2,86 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,82-4,94 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,03-7,26 (m, 10H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,80 (d, 2H).

Tương tự Ví dụ 145A, điều chế được hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu tạo / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
146A	etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]-benzyl}oxy)phenyl]etyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 144A) và metyl 4-(2-iodoetyl)benzoat	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 1,59 phút; m/z = 733 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/phần triệu): 1,29 (t, 3H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 14H), 3,83 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,81-4,94 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,26 (m, 10H), 7,39 (m, 2H), 7,80 (d, 2H).

Ví dụ 147A và Ví dụ 69A

Etyl 5-{{*tert*-butoxycarbonyl}[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 25g (56,74mmol) raxemic etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 10A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250mm x 50mm; pha động: cacbon đioxit/isopropanol 85:15 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 400ml/phút; áp suất: 8000Kpa (80bar); phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 37°C]:

Ví dụ 147A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 11,3 g

R_t = 5,98 phút; độ tinh khiết hóa học >99,9%; >99% ee

[cột: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isohexan/etanol 80:20 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220nm].

Ví dụ 69A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

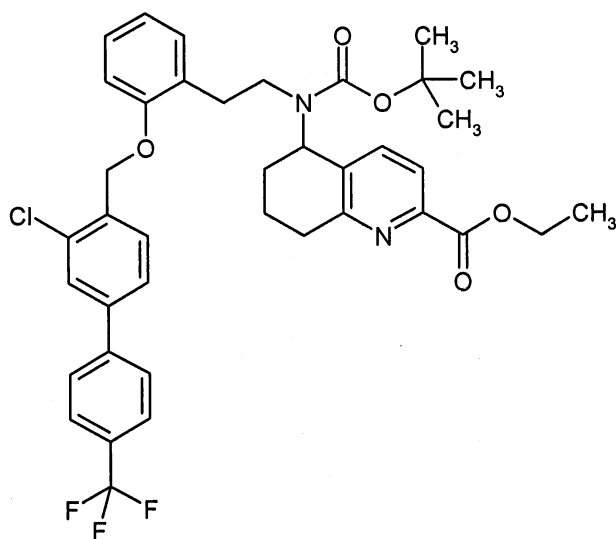
Hiệu suất: 11,9g

R_t = 4,36 phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >92% ee

[cột: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: isohexan/etanol 80:20 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 1ml/phút; phát hiện nhờ UV: 220 nm].

Ví dụ 148A và Ví dụ 74A

Etyl 5-{{(tert-butoxycarbonyl)[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)



Tách 15g (21,42mmol) raxemic etyl 5- $\{(tert\text{-}butoxycarbonyl)[2-(2-\{[3\text{-}clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy\}phenyl)ethyl]amino\}-5,6,7,8\text{-}tetrahydroquinolin-2\text{-}carboxylat$ (Ví dụ 22A) bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) trên pha không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh [cột: Chiralpak OD-H, 20 μ m, 400mm x 50mm; pha động: cacbon đioxit/isopropanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 400ml/phút; áp suất: 8000Kpa (80bar); phát hiện nhờ UV: 220nm; nhiệt độ: 37°C]:

Ví dụ 148A (Chất đồng phân đối ảnh 1):

Hiệu suất: 5830mg

$R_t = 2,83$ phút; độ tinh khiết hóa học >99,9%; >99% ee
[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/isopropanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

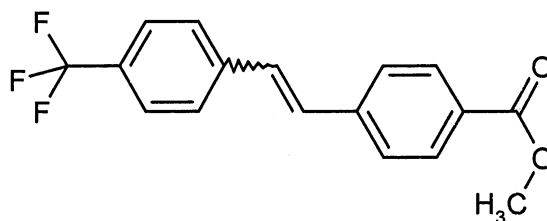
Ví dụ 74A (Chất đồng phân đối ảnh 2):

Hiệu suất: 6330mg

$R_t = 5,30$ phút; độ tinh khiết hóa học >99%; >98% ee
[cột: Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250mm x 4,6mm; pha động: cacbon đioxit/isopropanol 70:30 (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 3ml/phút; phát hiện nhờ UV: 210nm].

Ví dụ 149A

Metyl 4- $\{(E/Z)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(triflometyl)phenyl]vinyl\}benzoat$



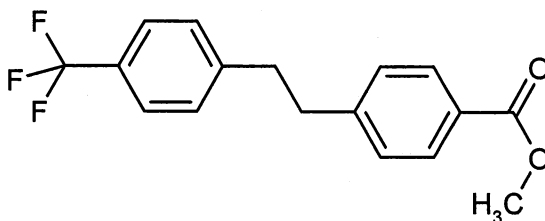
Hoà tan 59,13g (94,36mmol) [4-(triflometyl)benzyl](triphenyl)-phosphonibromua và 15,80g (96,24mmol) metyl 4-formylbenzoat trong 160ml metanol, làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và bổ sung từng ít một 5,86g (108,51mmol) natri metoxit. Tiếp theo, làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Làm lạnh một lần nữa dung dịch phản ứng đến 0°C, bổ sung tiếp 2,55g (47,18mmol) natri metoxit làm nhiều lần và sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy hỗn hợp một lần nữa qua đêm. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký trên silicagel (pha

động: xyclohexan/etyl axetat 10:1). Thu được 12,39g (40,45mmol, 43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,87$ phút; $m/z = 307$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 150A

Metyl 4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzoat



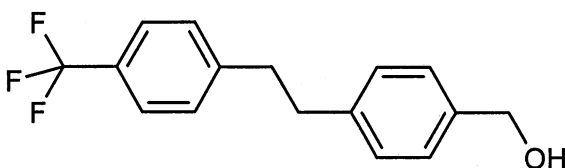
Bổ sung 427mg 10% paladii trên cacbon vào 12,3g (40,16mmol) metyl4-{{(E/Z)-2-[4-(triflometyl)phenyl]vinyl}benzoat trong 150ml THF và 150ml etanol, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí quyển hydro ở áp suất tiêu chuẩn. Tiếp theo, lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc đến khô. Thu được 11,52g (37,37mmol, 93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,86$ phút; $m/z = 309$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 2,93-3,05 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

Ví dụ 151A

(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}phenyl)metanol



Thêm nhỏ giọt từ từ 12,3ml dung dịch chứa lithi nhôm hydrua 1M trong THF vào dung dịch chứa 11,5g (37,30mmol) metyl4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}-benzoat trong 150ml THF khan ở nhiệt độ trong phòng và trong môi trường khí argon. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ nữa. Tiếp theo, làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, và bổ sung từ từ và thận trọng 150ml axit clohydric 1M đã được làm lạnh bằng đá. Tiếp theo, bổ sung khoảng 250ml etyl axetat, tách riêng pha nước và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng axit clohydric 1M và dung dịch natri clorua bão hoà, mỗi loại một lần. Tiếp theo, pha

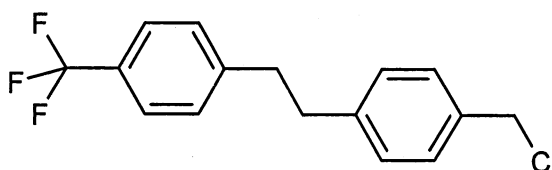
hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô đến khô. Thu được 9,69g (34,57mmol, 93% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 2,55$ phút; $m/z = 263$ ($M+H-H_2O$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/phần triệu): 2,85-2,93 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 5,09 (t, 1H), 7,19 (q, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

Ví dụ 152A

1-(clometyl)-4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzen

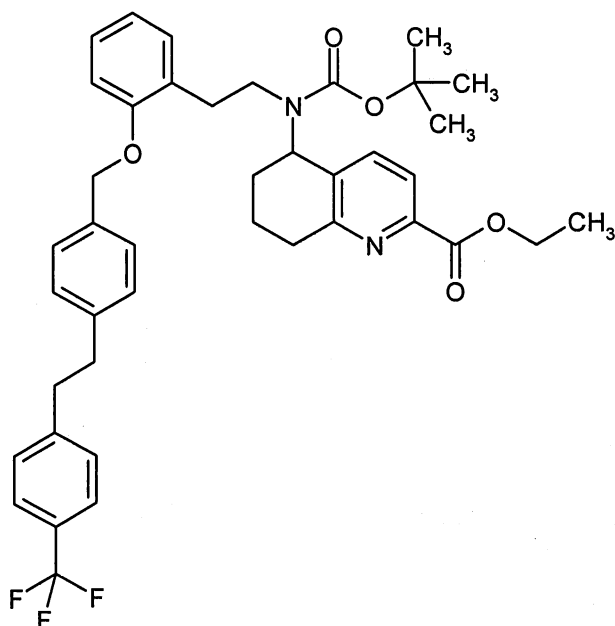


Thêm nhỏ giọt từ từ 3,78ml thionyl clorua trong 30ml điclorometan vào dung dịch chứa 9,69g (34,57mmol) (4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}phenyl)metanol trong 100ml điclorometan ở 0°C. Sau khi thêm xong, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong hai giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh một lần nữa đến 0°C, và bổ sung từ từ và thận trọng 100ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà đồng thời khuấy mạnh cho đến khi đạt được độ pH bằng 6. Tiếp theo, tách riêng các pha, và làm khô pha hữu cơ bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 8,64 g (28,92mmol, 84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 5,96$ phút; $m/z = 298/300$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 153A

Etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]-phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

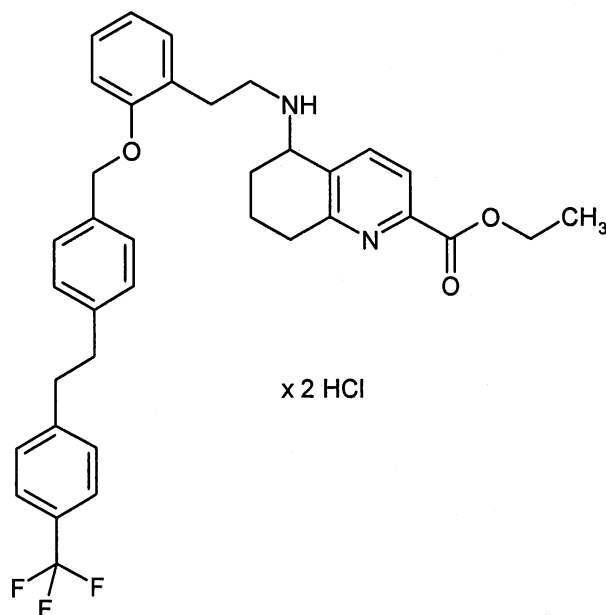


Gia nhiệt 1g (2,27mmol) etyl 5-{{(tert-butoxycacbonyl)[2-(2-hydroxyphenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 69A), 746mg (2,50mmol) 1-(clometyl)-4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzen và 784mg (5,68mmol) kali cacbonat trong 25ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20:1 → 10:1). Thu được 1110mg (1,48mmol, 65% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,66$ phút; $m/z = 703$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 154A

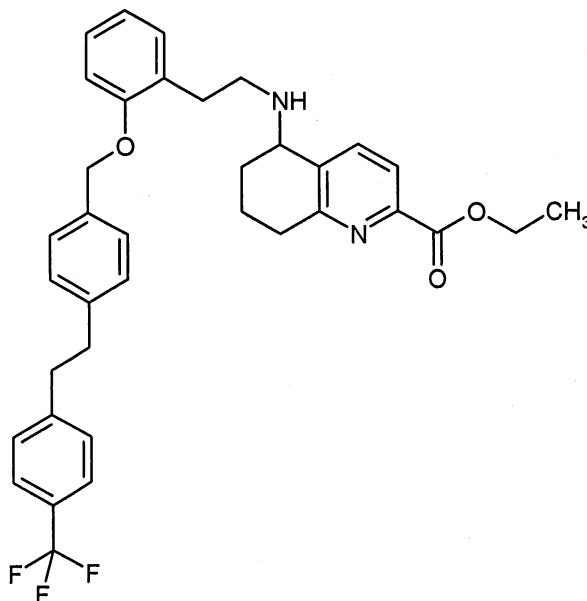
Etyl 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat đihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Bổ sung 12ml dung dịch hydro clorua 4N trong đioxan vào 1100mg (1,57mmol) ethyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 153A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Thu được 1045mg sản phẩm nêu ở đề mục này, sản phẩm này được cho phản ứng tiếp mà không cần mô tả đặc trưng tiếp bằng cách phân tích.

Ví dụ 155A

Ethyl 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

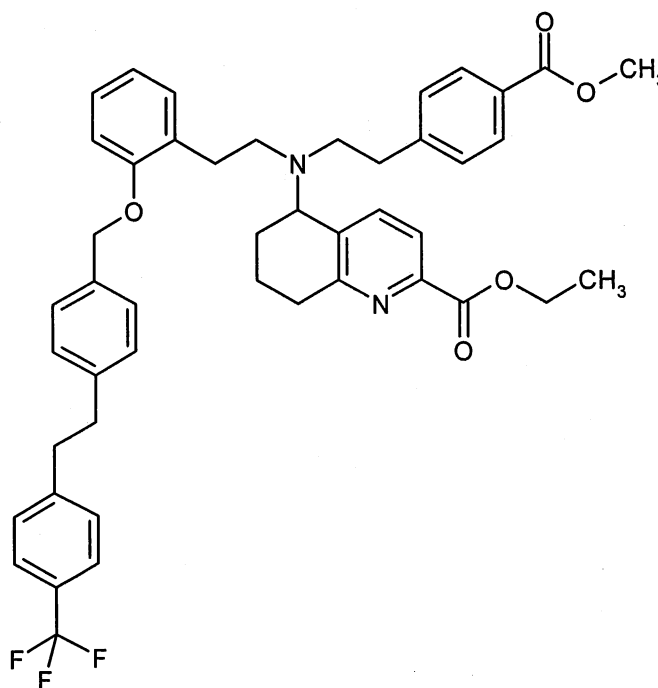


Xử lý 1045mg (1,55mmol) ethyl 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]ethyl}-benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 154A) trong 15ml THF, bổ sung 0,65ml triethylamin và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Tiếp theo, bổ sung ethyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng, tách các pha và chiết pha nước một lần nữa bằng ethyl axetat. Rửa lại pha hữu cơ gộp lại bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và sau đó cô đến khô. Thu được 800mg (1,33mmol, 86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 603$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 156A

Ethyl 5-[(2-{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]ethyl}benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)

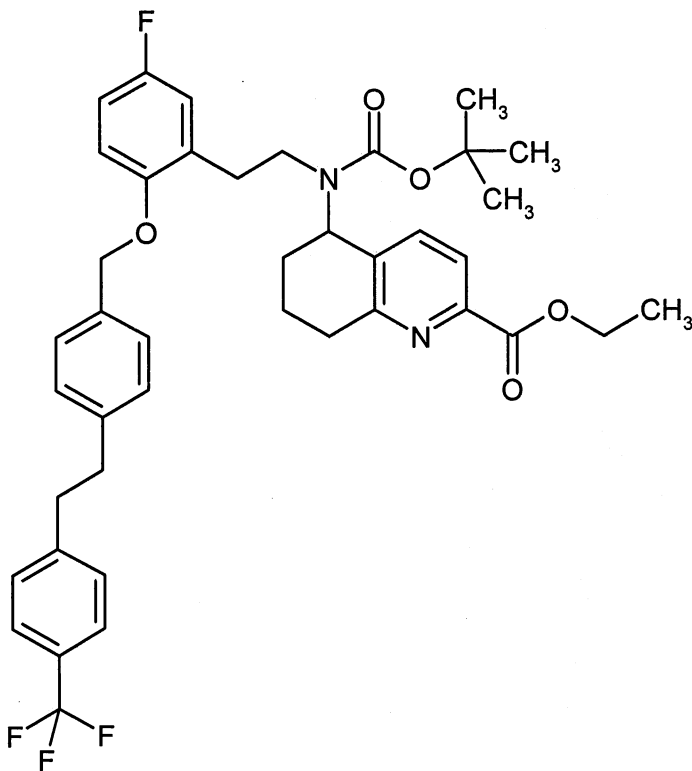


Bổ sung 300mg (1,04mmol) methyl 4-(2-iodoethyl)benzoat và 55mg (0,52mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 208mg (0,35mmol) ethyl 5-[(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]ethyl}benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 155A) trong 3ml axetonitril khan, và khuấy hỗn hợp trong thiết bị vi sóng (Biotage Initiator) ở 140°C trong 4 giờ. Sau đó, để nguội dung dịch phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng cách HPLC điều chế (pha động: axetonitril/nước 9:1). Thu được 102mg (0,13mmol, 39% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,64$ phút; $m/z = 765$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 157A

rac-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}-benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

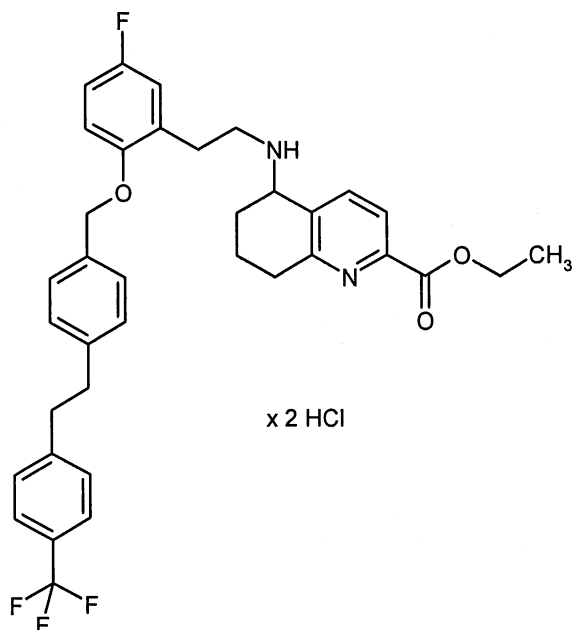


Gia nhiệt 2g (4,36mmol) *rac*-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)[2-(5-flo-2-hydroxyphenyl)etyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 106A), 1433 mg (4,80mmol) 1-(clometyl)-4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzen và 1507mg (10,90mmol) kali cacbonat trong 50ml axetonitril đến 110°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bánh lọc lặp lại bằng axetonitril và cô dịch lọc gộp lại đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20:1 → 10:1). Thu được 2490mg (3,29mmol, 95% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,60$ phút; $m/z = 721$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 158A

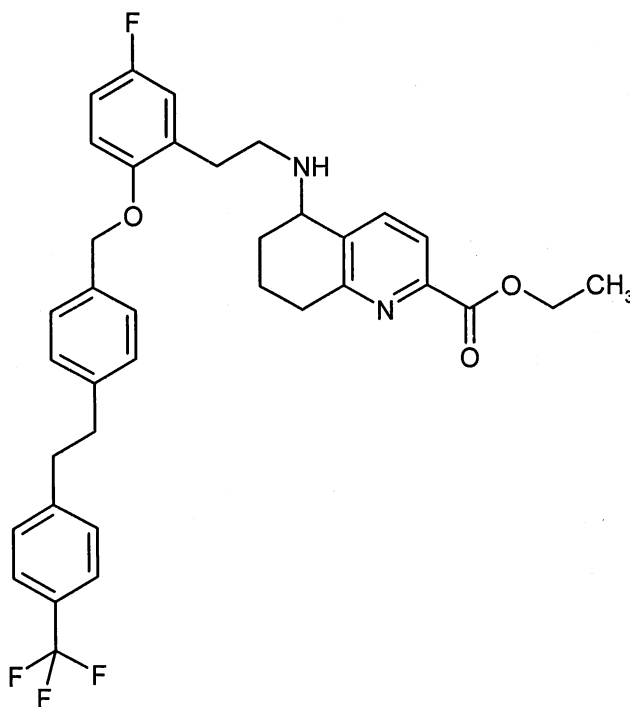
rac-etyl 5-[(2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua



Bổ sung 5,2ml dung dịch hydro clorua 4 N trong đioxan được vào 500mg (0,69mmol) *rac*-etyl 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)-phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 157A), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Thu được 479mg sản phẩm nêu ở đề mục này, sản phẩm này được cho phản ứng tiếp mà không cần mô tả đặc trưng tiếp bằng cách phân tích.

Ví dụ 159A

rac-etyl 5-[(2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)-amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

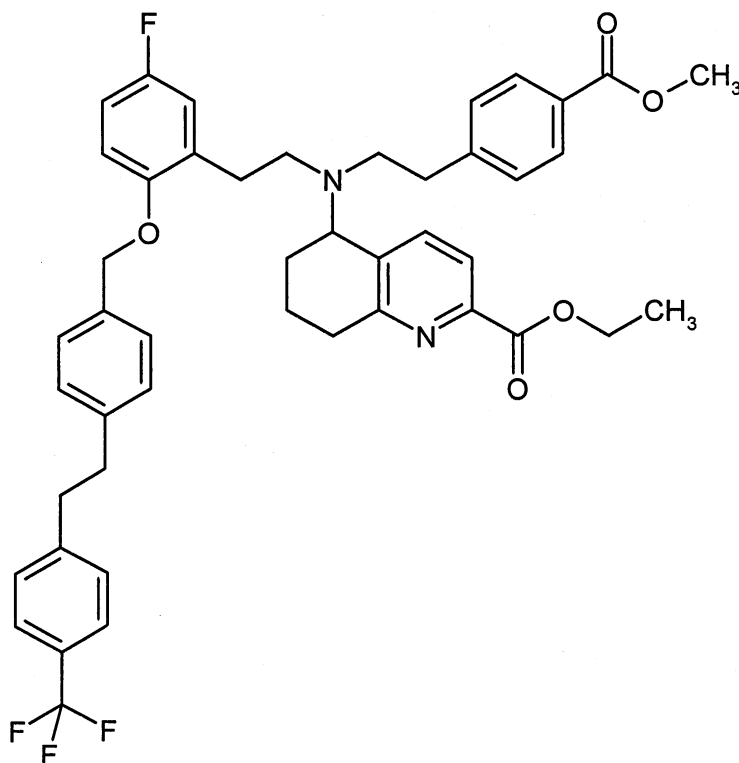


Xử lý 479mg (0,64mmol) *rac*-etyl 5-[(2-{5-flu-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat dihydroclorua (Ví dụ 158A) trong 4,7ml THF, bổ sung 0,27ml triethylamin vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Tiếp theo, bổ sung etyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng, tách các pha và chiết pha nước một lần nữa bằng etyl axetat. Rửa lại pha hữu cơ gộp lại bằng nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và sau đó cô đến khô. Thu được 383mg (0,62mmol, 96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 621$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 160A

rac-etyl 5-[(2-{5-flu-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat



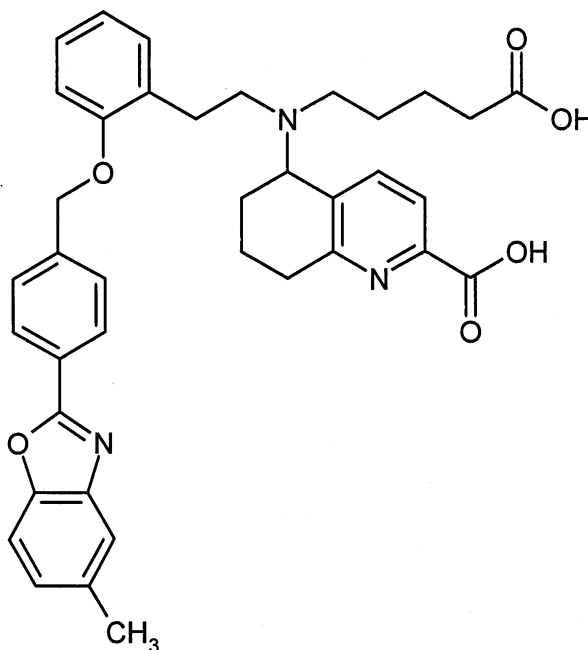
Bổ sung 533mg (1,84mmol) methyl 4-(2-iodoetyl)benzoat và 97mg (0,92mmol) natri cacbonat khan vào dung dịch chứa 380mg (0,61mmol) *rac*-etyl 5-[(2-{5-flu-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl}etyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 159A) trong 5ml axetonitril khan, và khuấy hỗn hợp trong thiết bị vi sóng (Biotage Initiator) ở 140°C trong 4 giờ. Sau đó, để nguội dung dịch phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (pha động: axetonitril/nước 9:1). Thu được 178mg (0,23mmol, 37% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,62$ phút; $m/z = 783$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ thực hiện

Ví dụ 1

Axit (-)-5-{(4-Carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)



Xử lý 752mg (1,09mmol) (-)-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 35A) trong 9ml THF và 4,6ml nước, và bổ sung 137mg (3,27mmol) lithi hydroxit monohydrat. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ THF trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp này bằng axit axetic đến độ pH 4-5 và chiết lặp lại bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 590mg (0,93mmol, 86% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu hơi vàng.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 634$ ($M+H$)⁺.

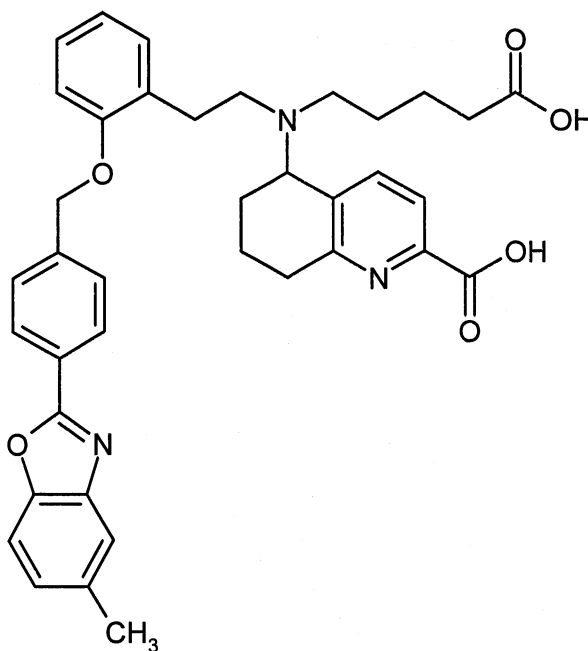
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,10-1,71 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 2H), 2,35-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,94-4,05 (m, 1H), 5,08 (q, 2H), 6,87 (t,

1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 11,31-12,96 (br. s, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -61,61^\circ$, $c = 0,455$, metanol.

Ví dụ 2

Axit (+)-5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Xử lý 735mg (1,07mmol) (+)-etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 36A) trong 9ml THF và 4,5ml nước, và bổ sung 134mg (3,20mmol) lithi hydroxit monohydrat. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ THF trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp này bằng axit axetic đến độ pH 4-5 và chiết lặp lại bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 617mg (0,97mmol, 91% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hơi vàng.

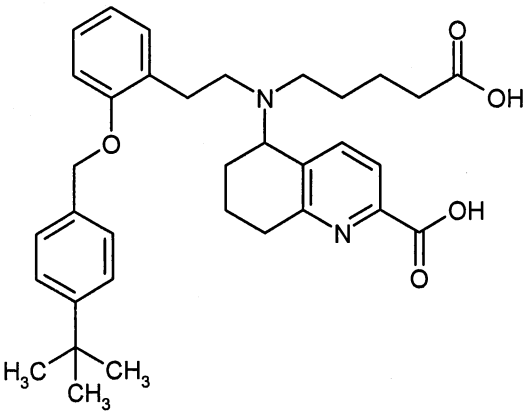
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 634$ ($M+H$)⁺.

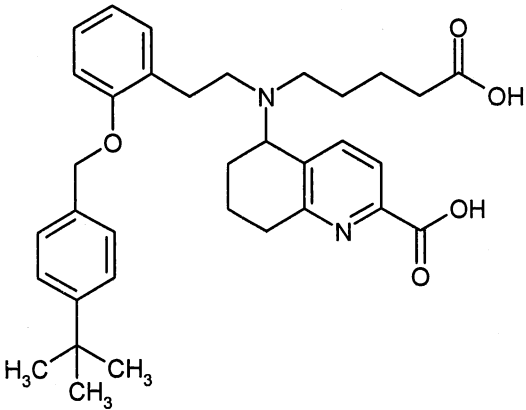
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,32-1,70 (m, 7H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,46 (s, 3H), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 1H), 5,08 (q, 2H), 6,87 (t,

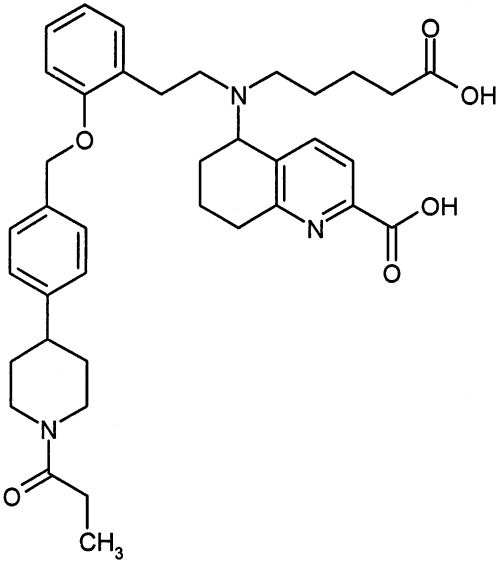
1H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 11,30-12,97 (br. s, 2H).

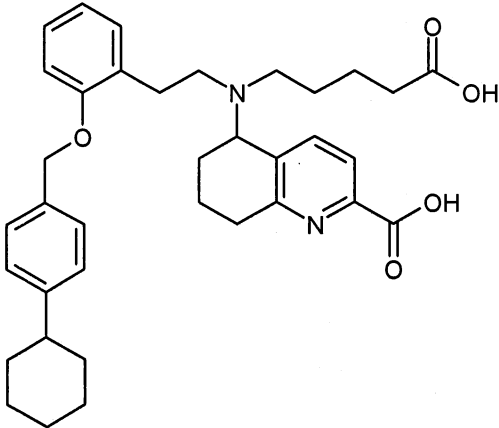
$[\alpha]_D^{20} = +62,89^\circ$, $c = 0,380$, metanol.

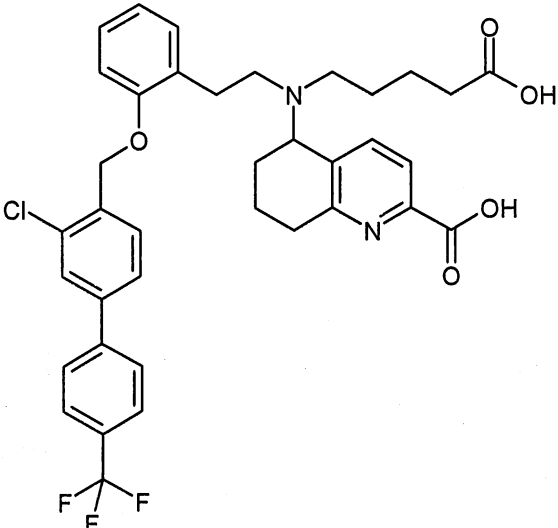
Tương tự Ví dụ 1 và 2, điều chế được các hợp chất sau đây:

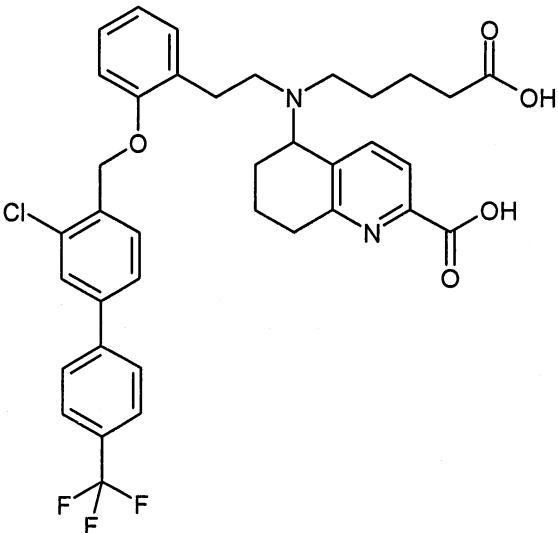
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
3	axit 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]-phenyl}ethyl)(4-carboxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic(Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]-phenyl}ethyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,20-1,31 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,33-1,67 (m, 6H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,35-2,59 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,59-2,84 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,35-13,30 (br. s, khoảng 2H).

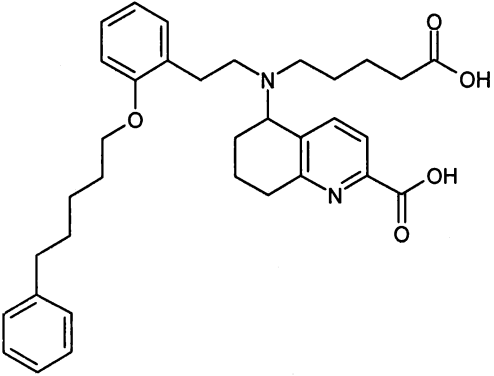
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
4	axit 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)(4-carboxybutyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic(Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[(2-{2-[(4-<i>tert</i>-butylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,22-1,31 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,32-1,67 (m, 6H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,35-2,59 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,59-2,84 (m, 4H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,85-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,16-12,92 (br. s, khoảng 2H).

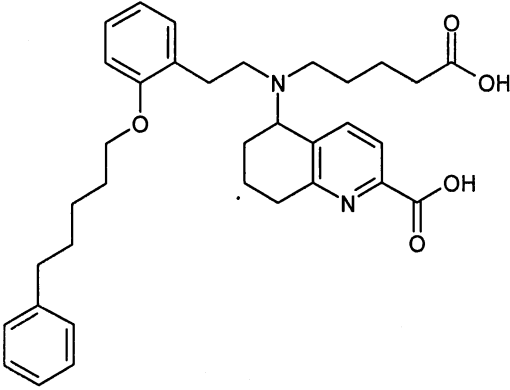
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
5	axit <i>rac</i>-5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic  từ etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(1-propionylpiperidin-4-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,86$ phút; $m/z = 642$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,01 (t, 3H), 1,31-1,66 (m, 8H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,47-2,84 (m, 8H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 2H), 4,48-4,60 (m, 1H), 4,84-4,99 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,07-7,30 (m, 6H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,78-7,87 (m, 1H), 11,51-13,13 (br. s, khoảng 2H).

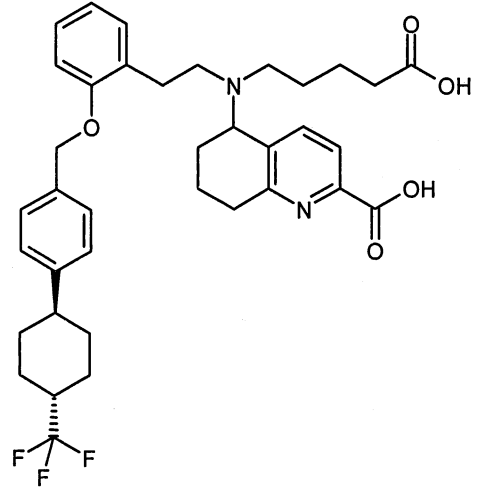
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
6	axit <i>rac</i>-5-[(4-carboxybutyl)(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)-oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic  từ etyl 5-[(2-{2-[(4-xyclohexylbenzyl)-oxy]phenyl}ethyl)(5-etoxy-5-oxopentyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,14-1,65 (m, 13H), 1,65-1,83 (m, 5H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,35-2,84 (m, 7H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 11,06-13,55 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
7	axit 5-{{(4-carboxybutyl)[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-{{[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)-biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,18$ phút; $m/z = 681$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,20-1,30 (m, 1H), 1,31-1,62 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,60-2,83 (m, 4H), 3,90-3,99 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,78-7,89 (m, 4H), 7,95 (d, 2H), 11,29-12,89 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
8	axit 5-{{(4-carboxybutyl)[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{[2-(2-{{[3-clo-4'-(triflometyl)-biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)etyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 681$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,21-1,29 (m, 1H), 1,32-1,64 (m, 6H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,60-2,84 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,01-5,14 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,79-7,89 (m, 4H), 7,95 (d, 2H), 11,35-12,90 (br. s, 2H).

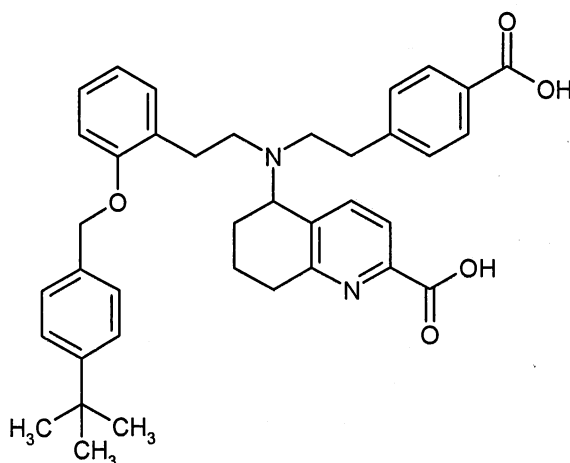
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
9	axit 5-[(4-carboxybutyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,09-1,77 (m, 16H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,38-2,64 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,05-13,54 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
10	axit 5-[(4-carboxybutyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl)(2-{2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 559$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,08-1,78 (m, 16H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,39-2,65 (m, 3H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,21- 7,30 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,03-12,99 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
11	axit <i>rac</i>-5-[(4-carboxybutyl){2-[2-(<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzyl}oxy)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-(<i>trans</i>-4-(triflometyl)xyclohexyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 653$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,14-1,65 (m, 12H), 1,79-2,02 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,28-2,59 (m, 4H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 3H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,83-4,98 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 11,39-13,00 (br. s, 2H).

Ví dụ 12

Axit *rac*-5-{(2-{2-[(4-*tert*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}etyl)[2-(4-carboxyphenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic



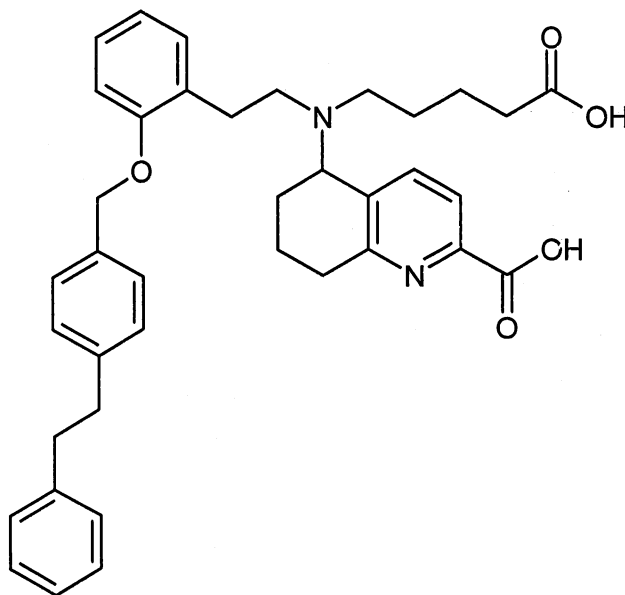
Xử lý 35mg (0,05mmol) etyl 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butylbenzyl)oxy]phenyl}ethyl){2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 43A) trong 1ml THF và 1ml nước, và bổ sung 7mg (0,16mmol) lithi hydroxit monohydrat. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ THF trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp bằng axit clohydric 1M và chiết lặp lại bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm etyl axetat và điclorometan theo tỷ lệ 1:1. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 29mg (0,04mmol, hàm lượng 91%, 81% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 607$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 0,77-0,90 (m, 0,5H), 1,12-1,31 (m, 10H), 1,42-1,87 (m, 2H), 1,88-2,14 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 0,5H), 2,41-3,07 (m, 7H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,98-4,11 (m, 0,5H), 4,84-5,13 (m, 2H), 5,13-5,26 (m, 0,5H), 6,79-6,89 (m, 0,5H), 6,95-7,52 (m, 11H), 7,55-7,62 (m, 0,5H), 7,74-7,88 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,54-8,68 (m, 0,5H), 10,39-10,58 (m, 0,5H), 11,69-14,09 (br. s, khoảng 1H).

Ví dụ 13

Axit 5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)



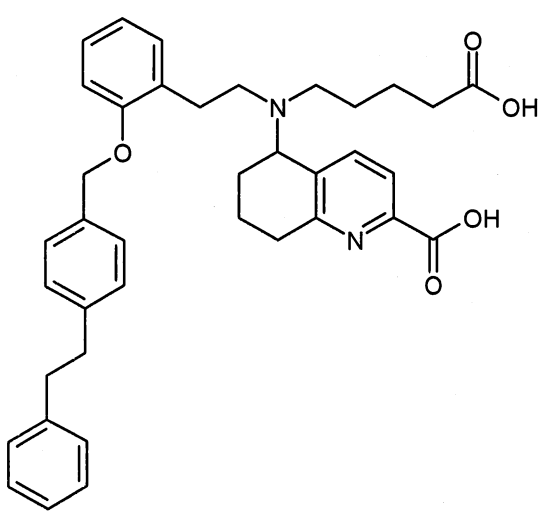
Xử lý 259mg (0,39mmol) etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat

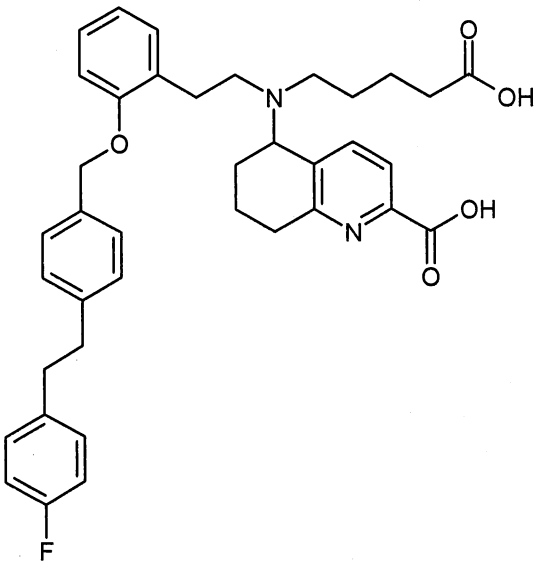
(Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 50A) trong 4ml đioxan, bổ sung 2ml dung dịch nước kali hydroxit 2M và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, axit hóa nhẹ hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng 0,75ml axit axetic và axit clohydric 1N và tiếp theo cô đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế. Thu được 183mg (0,30mmol, 77% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

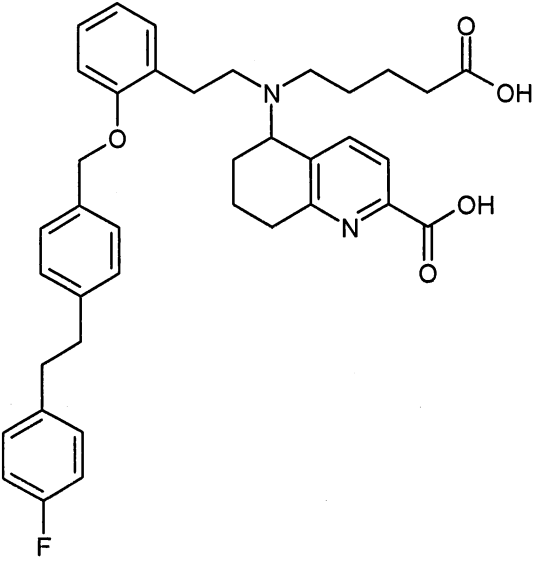
LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,02$ phút; $m/z = 607$ ($M+H$)⁺.

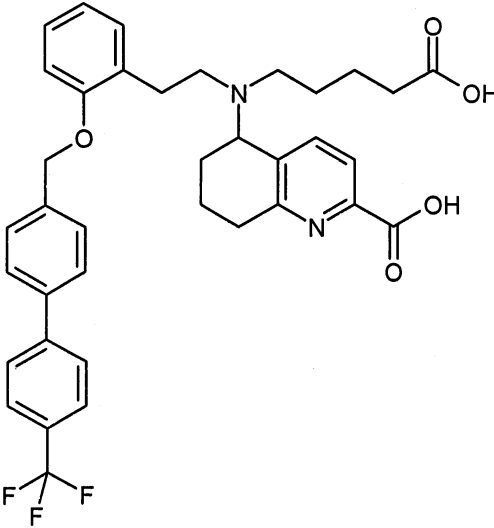
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,30-1,68 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H, obscured by DMSO tín hiệu), 2,58-2,84 (m, 5H), 2,86 (s, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,82-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 11,20-13,00 (br. s, khoảng 2H).

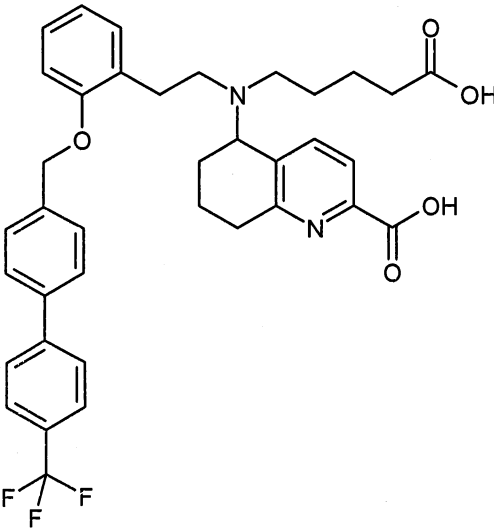
Tương tự Ví dụ 13, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
14	axit 5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)-benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4-(2-phenyletyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,08$ phút; $m/z = 607$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,31-1,69 (m, 6H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H, obscured by DMSO tín hiệu), 2,58-2,83 (m, 5H), 2,86 (s, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,83-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 11,36-12,90 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
15	axit 5-[(4-carboxybutyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)-ethyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]-etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 625$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,31-1,54 (m, 5H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,40-2,70 (m, 2H, bị che một phần bởi tín hiệu DMSO), 2,71 (s, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,82-4,97 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 5H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

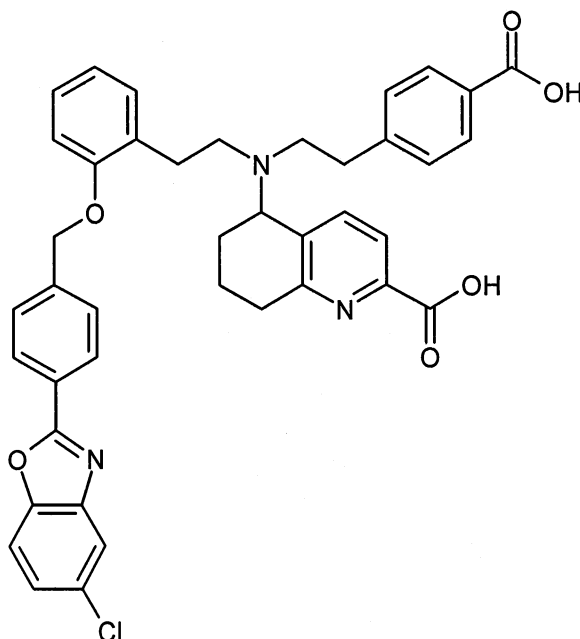
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
16	axit 5-[(4-carboxybutyl){2-[2-(4-flophenyl)-etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-(4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,03$ phút; $m/z = 625$ $(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
17	axit 5-{{(4-carboxybutyl)[2-(2-{{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-{{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}}phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1)	LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 647$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,34-1,68 (m, 6H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,41-2,63 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,97-5,11 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,64-7,73 (m, 3H), 7,79-7,93 (m, 5H), 11,26-12,64 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
18	axit 5-{{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{(5-etoxy-5-oxopentyl)[2-(2-{[4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2)	LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,05$ phút; $m/z = 647$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,33-1,68 (m, 6H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,40-2,63 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,96-5,10 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,78-7,93 (m, 5H), 11,20-12,71 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ 19

Axit 5-{{[2-(4-carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)



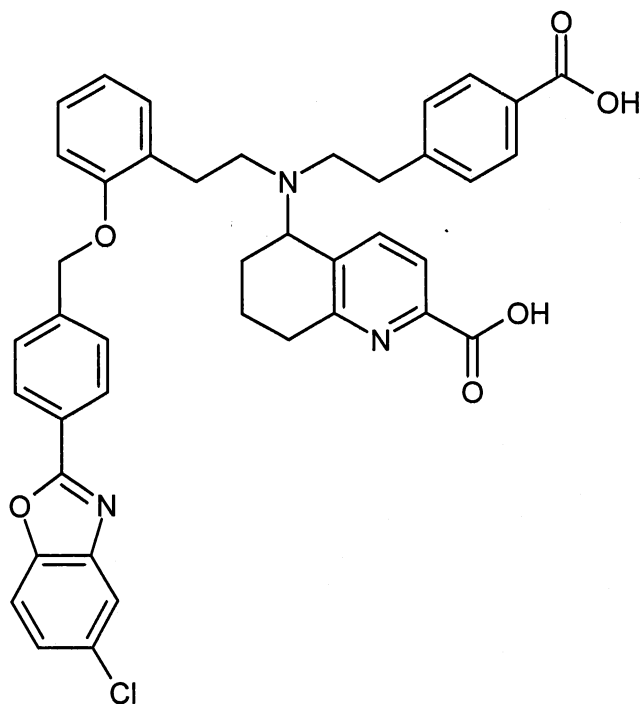
Xử lý 68mg (0,09mmol) etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 63A) trong 4ml THF và 2ml nước, và bổ sung 12mg (0,27mmol) lithi hydroxit monohydrat vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ THF trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp đến độ pH 4-5 bằng cách sử dụng axit axetic và chiết lặp lại bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfat, lọc và cô đến khô. Thu được 33mg (0,04mmol, 48% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,26$ phút; $m/z = 702/704$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,59-2,87 (m, 10H), 4,01-4,14 (m, 1H), 5,01-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 12,03-13,45 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ 20

Axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)

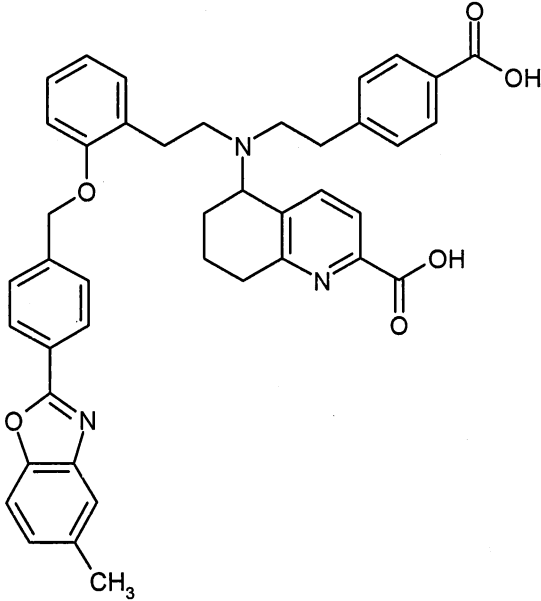


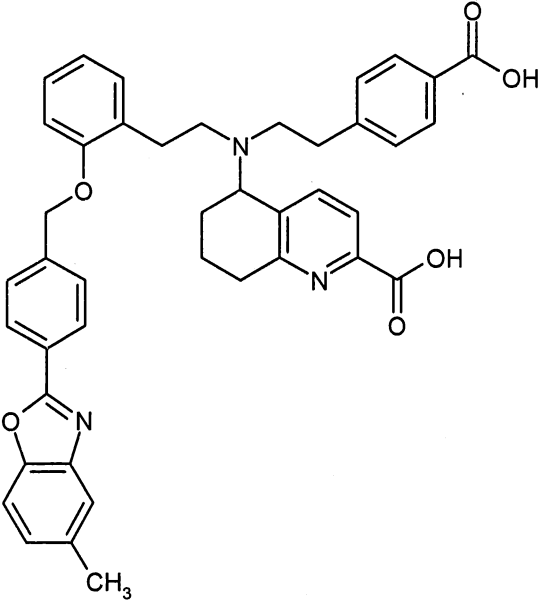
Xử lý 45mg (0,06mmol) etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 64A) trong 4ml THF và 2ml nước, và bổ sung 8mg (0,18mmol) lithi hydroxit monohydrat. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ THF trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp đến độ pH 4-5 bằng cách sử dụng axit axetic và chiết lặp lại bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng magie sulfate, lọc và cô đến khô. Thu được 13mg (0,02mmol, 32% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,26$ phút; $m/z = 702/704$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,58-2,87 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,01-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 11,69-13,84 (br. s, khoảng 2H).

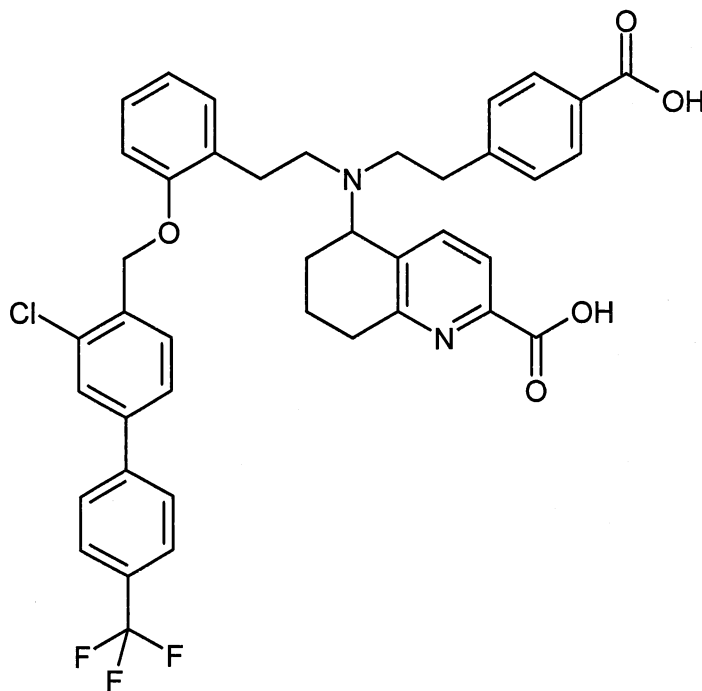
Tương tự Ví dụ 20, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
21	axit 5-{[2-(4-carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-etyl}[2-(2-{[4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 67A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,25$ phút; $m/z = 682$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,40-1,70 (m, 2H), 1,87-2,11 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,59-2,87 (m, 10H), 4,02-4,16 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 12,01-13,58 (br. s, khoảng 2H). $[\alpha]_D^{20} = -38,06^\circ$, $c = 0,310$, metanol.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
22	axit 5-{{2-(4-carboxyphenyl)ethyl}[2-(2-{{4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-etyl}[2-(2-{{4-(5-metyl-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 68A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,25$ phút; $m/z = 682$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,41-1,70 (m, 2H), 1,87-2,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,59-2,88 (m, 10H), 4,03-4,14 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 11,78-13,52 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ 23

Axit 5-{{2-(4-carboxyphenyl)ethyl}[2-(2-{{3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl}metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



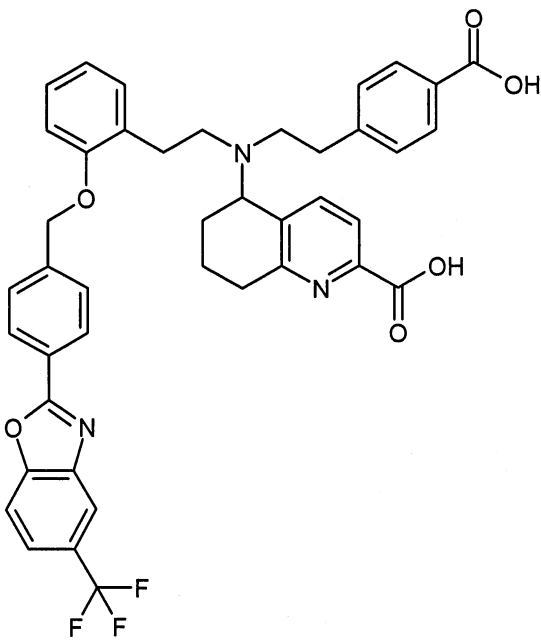
Hoà tan 42g (54,46mmol) etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 92A) trong 429ml đioxan, bổ sung 163ml 1N dung dịch nước natri hydroxit và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng khoảng 750ml nước. Tiếp theo, axit hoá hỗn hợp này đến độ pH 4-5 bằng cách sử dụng axit axetic. Lọc hút chất rắn kết tủa và rửa lặp lại bằng nước (tổng số khoảng 250ml nước). Tiếp theo, xử lý chất rắn này trong 750ml nước và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc hút một lần nữa, rửa lại chất rắn bằng nước và sau đó làm khô trong điều kiện độ chân không cao qua đêm bằng cách sử dụng chất làm khô photpho pentoxit. Sau đó, loại bỏ chất làm khô này và làm khô chất rắn ở 40°C trong 24 giờ nữa. Theo cách này, thu được 35g (48mmol, 88% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

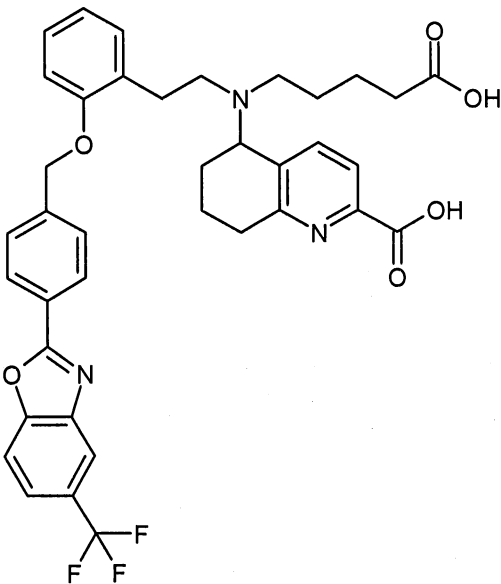
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,39$ phút; $m/z = 729/731$ ($M+H$)⁺.

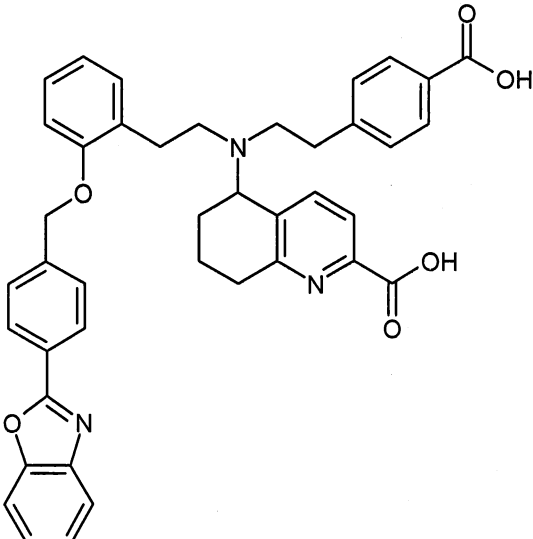
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,37-1,68 (m, 2H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,59-2,83 (m, 10H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,99-5,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71-7,91 (m, 7H), 11,60-13,85 (br. s, khoảng 2H).

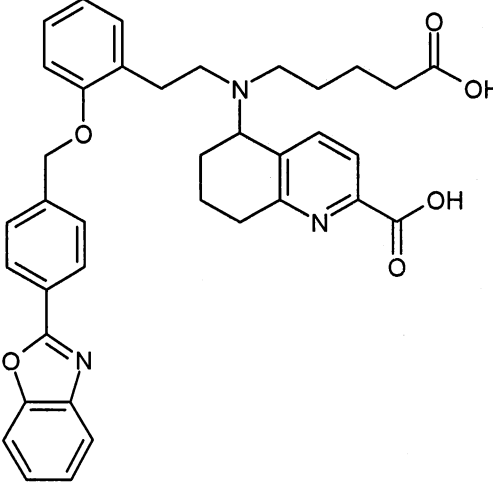
$[\alpha]_D^{20} = +61,75^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

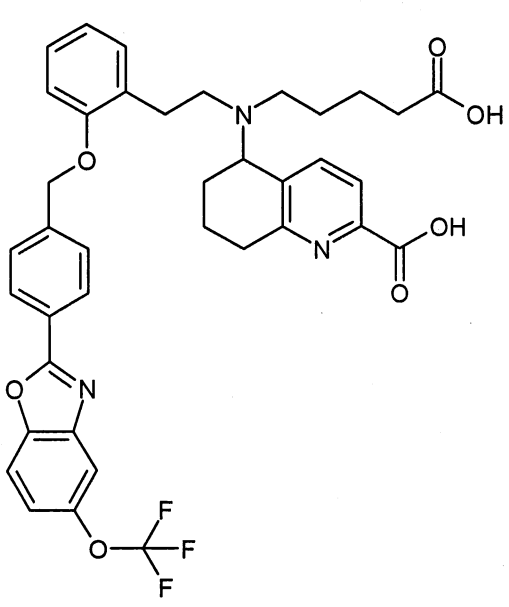
Tương tự Ví dụ 20 và Ví dụ 23, điều chế được các hợp chất sau đây:

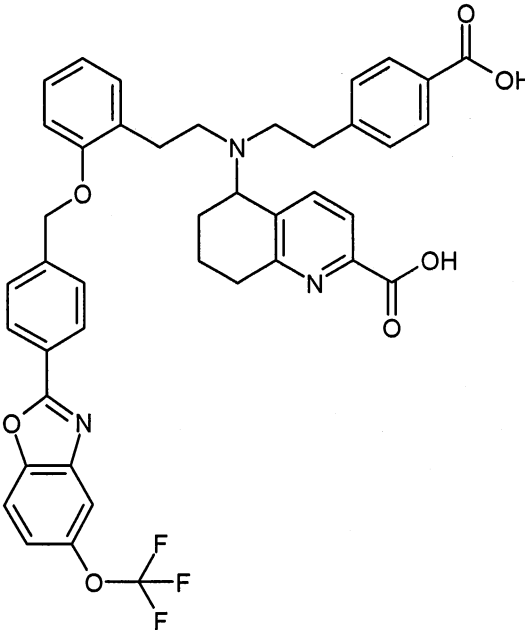
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
24	axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)etyl]{2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}{2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]-etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 93A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,32$ phút; $m/z = 736$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [phần triệu] = 1,41-1,55 (m, 1H), 1,55- 1,71 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,58-2,89 (m, 10H), 4,01-4,14 (m, 1H), 5,03-5,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,72-7,86 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 12,01-13,42 (br. s, khoảng 2H).

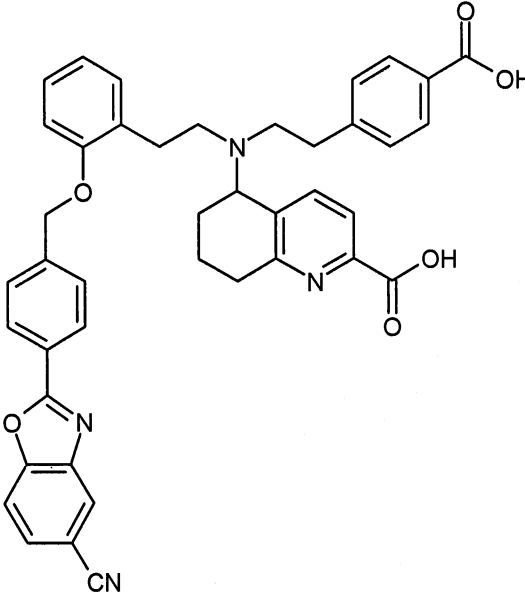
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
25	axit 5-[(4-carboxybutyl){2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[5-(triflometyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 98A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,07$ phút; $m/z = 688$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,30-1,71 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,39-2,65 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,65-2,91 (m, 4H), 3,87-4,07 (m, 1H), 5,10 (q, 2H), 6,87 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,16-8,30 (m, 3H), 11,10-13,31 (br. s, khoảng 2H).

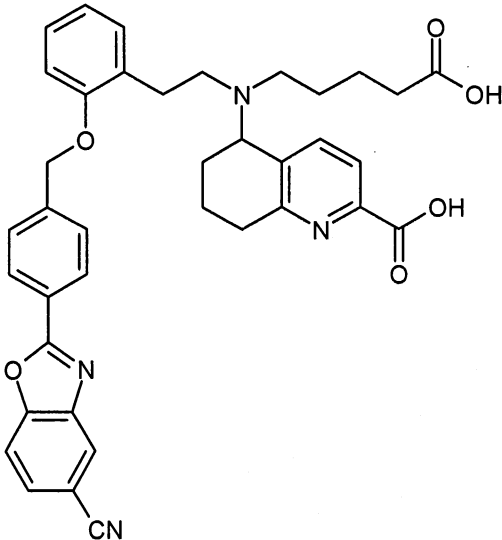
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
26	axit 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-phenyl)ethyl][2-(4-carboxyphenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-([2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl){2-[4-(metoxycarbonyl)-phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 94A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,17$ phút; $m/z = 668$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,41-1,54 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 2H), 2,58-2,86 (m, 10H), 4,05-4,13 (m, 1H), 5,00-5,15 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,37-7,56 (m, 6H), 7,72-7,88 (m, 4H), 8,13 (d, 2H), 11,90-13,36 (br. s, khoảng 2H).

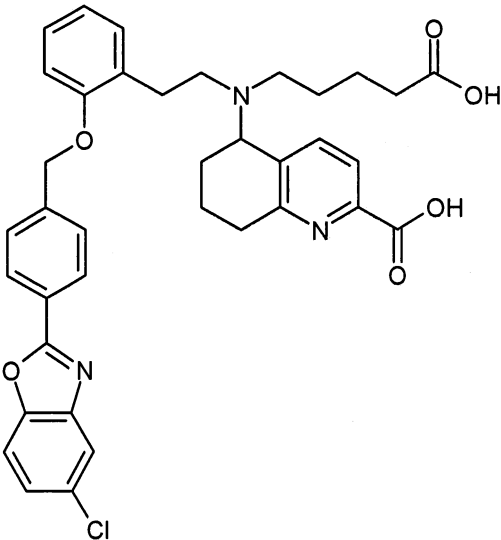
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
27	axit 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)-benzyl]oxy}-phenyl)ethyl](4-carboxybutyl)-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{[2-(2-{[4-(1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]-oxy}phenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 99A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 0,95$ phút; $m/z = 620$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,34-1,70 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,65-2,87 (m, 4H), 3,90-4,06 (m, 1H), 5,09 (q, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,77-7,89 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 11,00-13,58 (br. s, khoảng 2H).

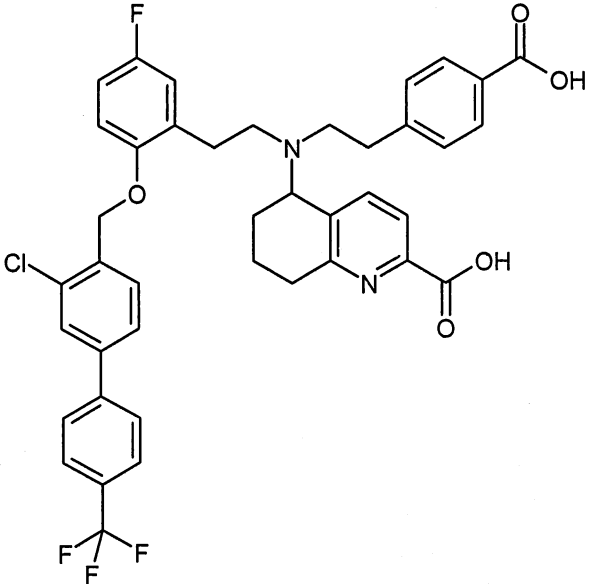
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
28	axit 5-[(4-carboxybutyl){2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}-oxy)phenyl]etyl}-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[(5-etoxy-5-oxopentyl){2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)-phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 100A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,09$ phút; $m/z = 704$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,32-1,71 (m, 6H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,64-2,88 (m, 4H), 3,93-4,05 (m, 1H), 5,10 (q, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89-7,98 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 11,10-13,04 (br. s, khoảng 2H).

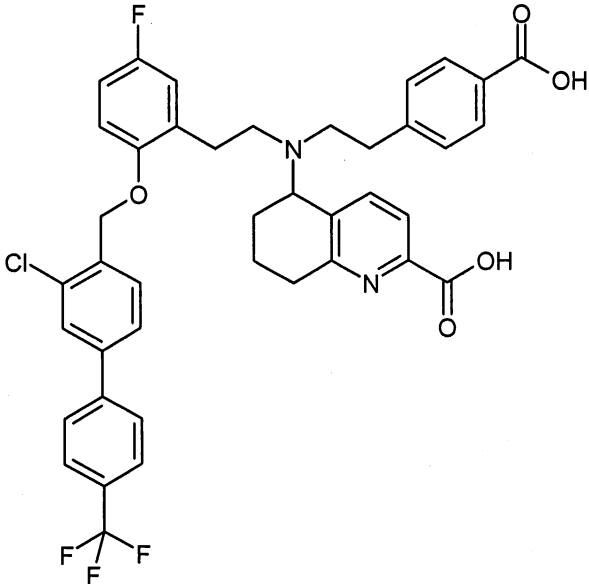
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
29	axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)ethyl]{2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)-phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}{2-[2-({4-[5-(triflometoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 95A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,34$ phút; $m/z = 752$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,42-1,55 (m, 1H), 1,55-1,71 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2H), 2,59-2,87 (m, 10H), 3,99-4,13 (m, 1H), 5,09 (q, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,41-7,58 (m, 5H), 7,77 (d, 2H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,12 (d, 2H), 11,89-13,63 (br. s, khoảng 2H).

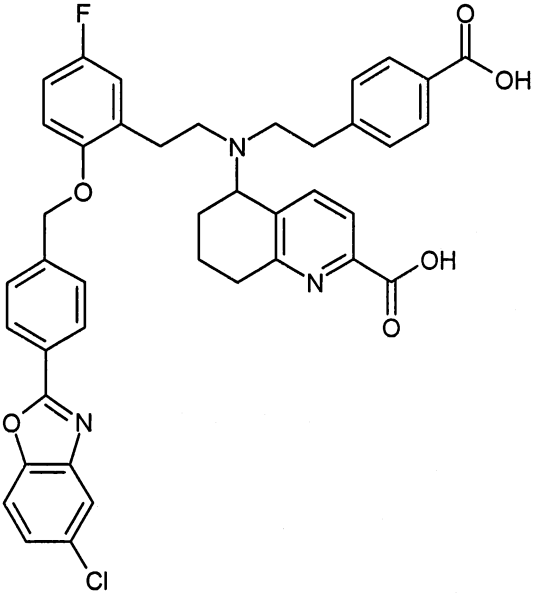
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
30	axit 5-{{2-(4-carboxyphenyl)ethyl}[2-(2-{{4-(5-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}-oxy}phenyl)ethyl]-amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-([2-(2-{{4-(5-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl}oxy}phenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)-phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 96A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 693$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [phần triệu] = 1,42-1,55 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,59-2,90 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 11,96-13,51 (br. s, khoảng 2H).

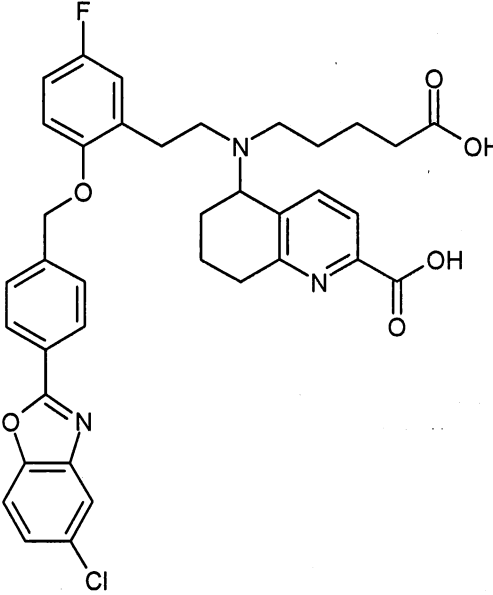
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
31	axit 5-((4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)-ethyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-[[2-(2-{[4-(5-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 101A)	LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 0,93 phút; m/z = 645 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [phần triệu] = 1,31-1,77 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,39-2,64 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,92-4,05 (m, 1H), 5,10 (q, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 11,38-12,79 (br. s, khoảng 2H).

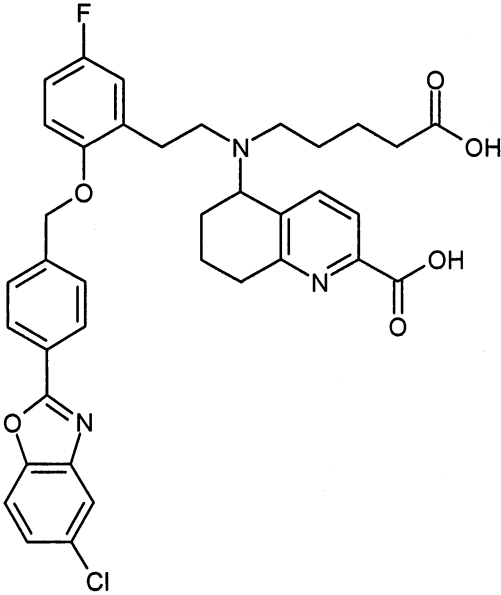
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
32	axit 5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)-ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 102A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,04$ phút; $m/z = 654/656$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,32-1,70 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,39-2,65 (m, 4H, bị che một phần bởi DMSO tín hiệu), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,92-4,04 (m, 1H), 5,09 (q, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 11,17-13,29 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
33	axit 5-{{2-(4-carboxyphenyl)etyl}[[2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 124A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,39$ phút; $m/z = 747/749$ $(M+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,38-1,67 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 10H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,00-5,11 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,72-7,89 (m, 7H), 12,07-13,44 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
34	axit 5-{[2-(4-carboxyphenyl)etyl][2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-([2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}-5-flophenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 123A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,39$ phút; $m/z = 747/749$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [phần triệu] = 1,38-1,66 (m, 2H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,57-2,79 (m, 10H), 3,99-4,08 (m, 1H), 5,00-5,11 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,01-7,16 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,72-7,90 (m, 7H), 12,21-13,18 (br. s, khoảng 2H).

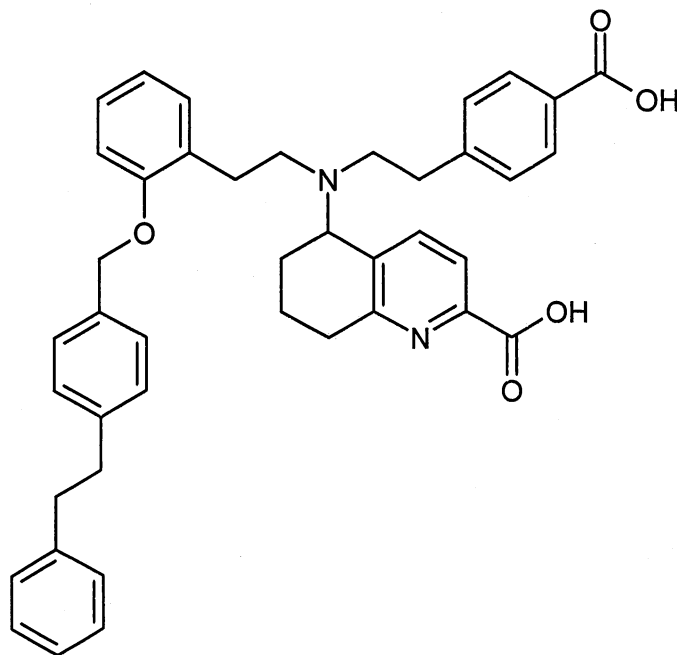
Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
35	axit 5-{[2-(4-carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)-ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 122A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,27$ phút; $m/z = 720/722$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [phần triệu] = 1,41-1,70 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 10H), 4,01-4,12 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,40-7,57 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 11,88-13,55 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
36	axit 5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-{{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 119A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 672/674$ $(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
37	axit 5-{(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)  từ etyl 5-{{[2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)ethyl](5-etoxy-5-oxopentyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 120A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 672/674$ $(M+H)^+$.

Ví dụ 38

Axit 5-{{[2-(4-Carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)-ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Xử lý 3,64g (5,22mmol) etyl 5-({2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)etyl]amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 97A) trong 40ml đioxan và 20ml nước, bổ sung 658mg (15,67mmol) lithi hydroxide monohydrat và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Axit hóa hỗn hợp bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa và rửa lặp lại bằng nước. Tiếp theo, xử lý chất rắn này trong nước và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc hút một lần nữa, rửa lại chất rắn này bằng nước và sau đó làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở 40°C qua đêm. Thu được 3,24g (4,95mmol, 95% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

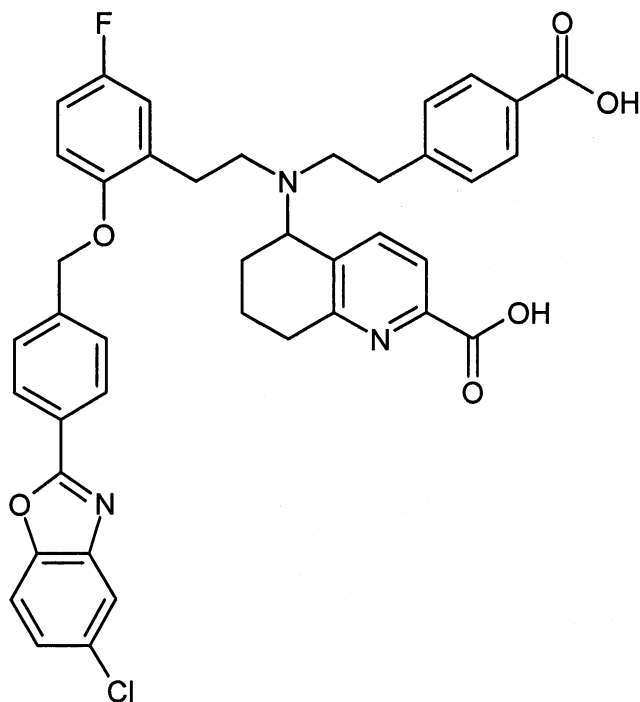
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,27$ phút; $m/z = 655$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,38-1,53 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,57-2,87 (m, 14H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 7,09-7,30 (m, 12H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,03-13,45 (br. s, khoảng 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +64,36^\circ$, $c = 0,380$, metanol.

Ví dụ 39

Axit 5-{{2-[4-(2-carboxyphenyl)etyl][2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hoà tan 5,4g (7,08mmol) ethyl 5-([2-(2-{[4-(5-clo-1,3-benzoxazol-2-yl)benzyl]oxy}-5-flophenyl)etyl]{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 121A) trong 50ml đioxan, bổ sung 21ml dung dịch nước natri hydroxit 1N và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan được trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hóa hỗn hợp bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng nước và sau đó làm khô bằng không khí qua đêm. Thu được 4,8g (6,66mmol, 94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

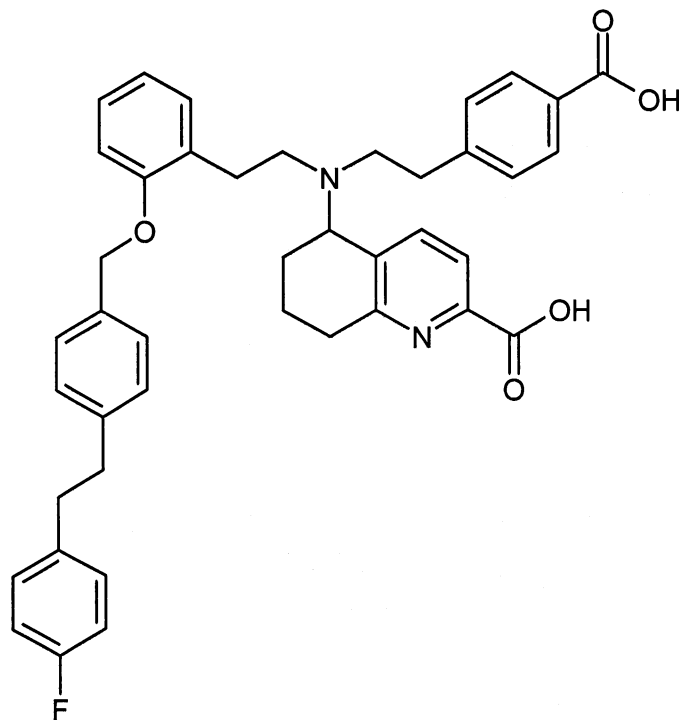
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,28$ phút; $m/z = 720/722$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,40-1,72 (m, 2H), 1,88-2,11 (m, 2H), 2,59-2,84 (m, 10H), 4,02-4,13 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,41-7,57 (m, 5H), 7,75 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 12,05-13,41 (br. s, khoảng 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +58,77^\circ$, $c = 0,405$, DMSO.

Ví dụ 40

Axit 5-([2-(4-Carboxyphenyl)etyl]{2-[2-([4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl]oxy)-phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



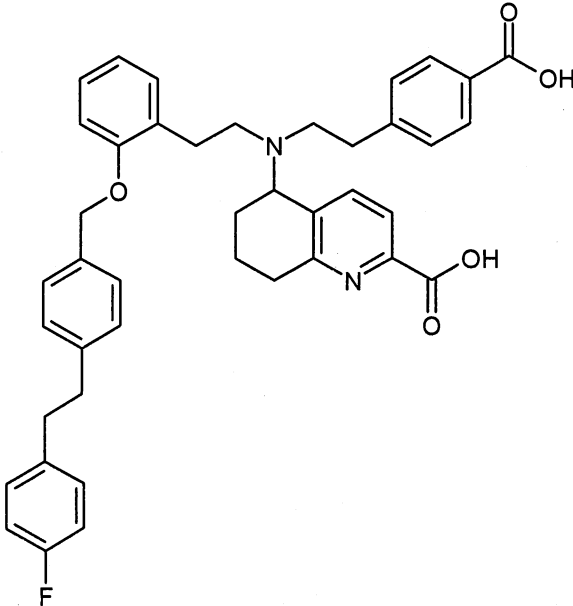
Hoà tan 1,76g (2,46mmol) etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]benzyl}-oxy)-phenyl]ethyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 136A) trong 50ml đioxan, bổ sung 7,4ml dung dịch nước natri hydroxit 1N và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, bổ sung 0,2ml 1M dung dịch nước natri hydroxit, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hóa hỗn hợp này bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng nước và sau đó làm khô trong tủ sấy trong điều kiện áp suất thấp ở 40°C trong ba ngày. Thu được 673mg (2,31mmol, 94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

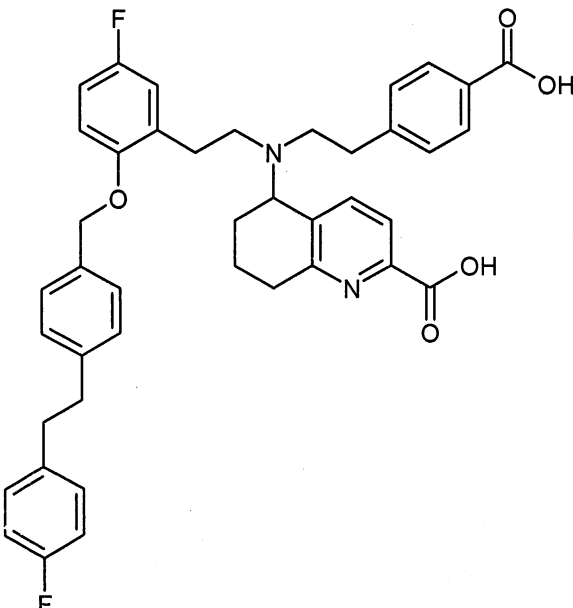
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 673$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,39-1,53 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 2,57-2,89 (m, 14H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,96-7,28 (m, 13H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 11,79-13,60 (br. s, khoảng 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +85,73^\circ$, $c = 0,285$, DMSO.

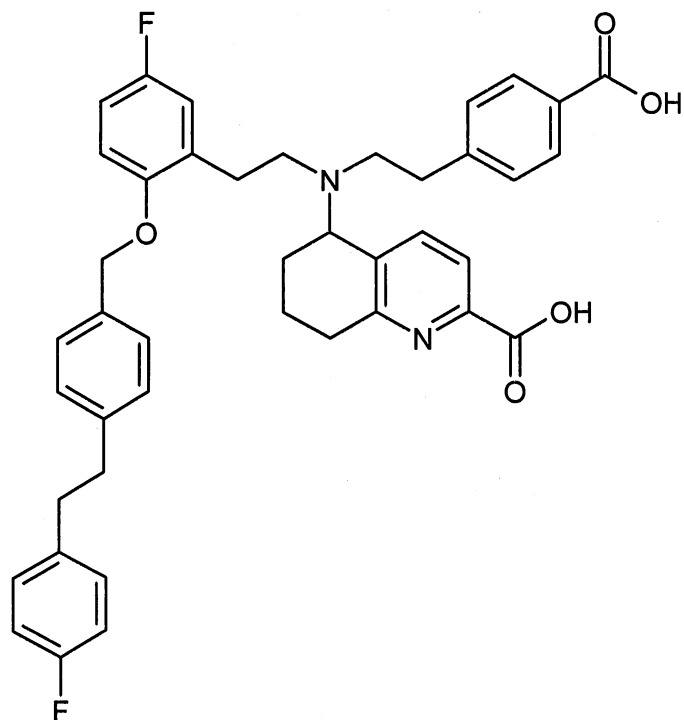
Tương tự Ví dụ 40, điều chế được các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
41	axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)ethyl]{2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[2-({4-[2-(4-flophenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 137A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 673$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,69 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,57-2,88 (m, 14H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,94-7,28 (m, 13H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,08-13,73 (br. s, khoảng 2H). $[\alpha]_D^{20} = -84,29^\circ$, $c = 0,305$, DMSO.

Ví dụ	Tên / Cấu trúc / Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu phân tích
42	axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)etyl]{2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}-oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 1)  từ etyl 5-({2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 146A)	LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 691$ $(M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [phần triệu] = 1,40-1,53 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 2H), 2,57-2,88 (m, 14H), 3,97-4,11 (m, 1H), 4,88 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,29 (m, 10H), 7,42 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 11,93-13,43 (br. s, khoảng 2H). $[\alpha]_D^{20} = -79,32^\circ$, $c = 0,295$, DMSO.

Ví dụ 43

Axit 5-([2-(4-carboxyphenyl)etyl]{2-[5-flo-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}-oxy)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Hoà tan 75mg (0,10mmol) etyl 5-({2-[5-flu-2-({4-[2-(4-flophenyl)etyl]benzyl}oxy)phenyl]etyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 145A) trong 2ml đioxan, bổ sung 0,3ml dung dịch nước natri hydroxit 1N và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan được trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Tiếp theo, axit hóa hỗn hợp bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng nước và sau đó làm khô trong tủ sấy trong điều kiện áp suất thấp ở 40°C trong ba ngày. Thu được 58mg (0,08mmol, 78% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

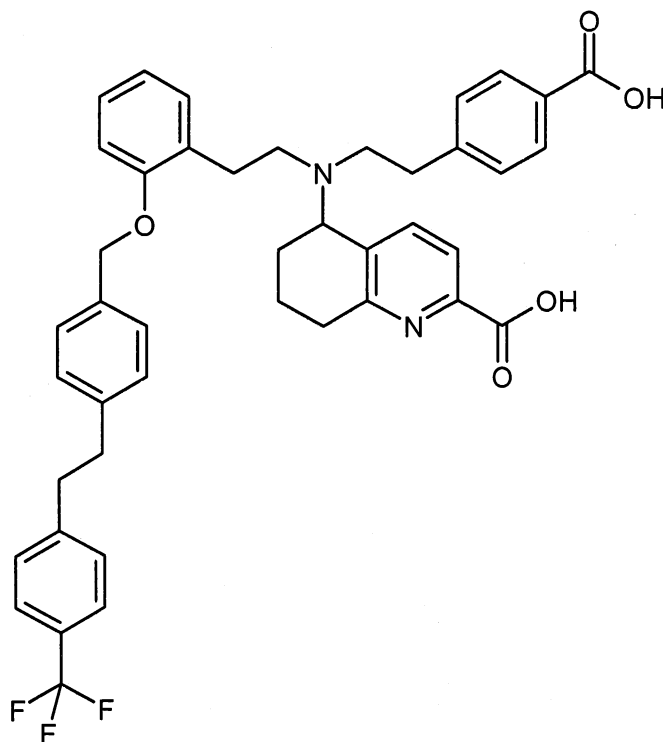
LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,29$ phút; $m/z = 691$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,41-1,53 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,58-2,88 (m, 14H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,88 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,03-7,27 (m, 10H), 7,41 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 12,25-13,34 (br. s, khoảng 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +77,21^\circ$, $c = 0,335$, DMSO.

Ví dụ: 44

Axit 5-{{2-[4-carboxyphenyl]etyl}(2-{2-[4-(2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)-oxy]phenyl}etyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic (Chất đồng phân đối ảnh 2)



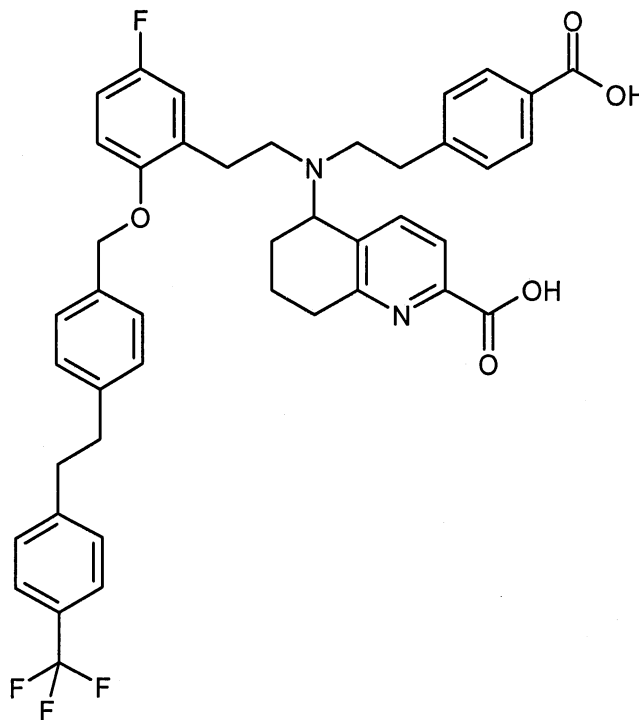
Hoà tan 98mg (0,13mmol) etyl 5-[[2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]ethyl}(2-{2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]ethyl}benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 156A) trong 2,5ml đioxan, bổ sung 0,4ml dung dịch nước natri hydroxit 1N và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Axit hóa hỗn hợp này bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng nước và sau đó làm khô trong tủ sấy trong điều kiện áp suất thấp ở 40°C trong ba ngày. Thu được 71mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,33$ phút; $m/z = 723$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,40-1,43 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,38-2,09 (m, 2H), 2,57-2,99 (m, 14H), 3,97-4,11 (m, 1H), 4,90 (q, 2H), 6,83 (t, 1H), 7,00 (dd, 2H), 7,09-7,27 (m, 7H), 7,37-7,52 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 11,77-13,56 (br. s, khoảng 2H).

Ví dụ 45

Axit *rac*-5-[[2-(4-carboxyphenyl)ethyl](2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]ethyl}benzyl)oxy]phenyl}ethyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic



Hoà tan 173mg (0,22mmol) *rac*-etyl 5-[(2-{5-flo-2-[(4-{2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}benzyl)oxy]phenyl]etyl}{2-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]etyl}amino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylat (Ví dụ 160A) trong 4ml đioxan, bổ sung 0,7ml dung dịch nước natri hydroxit 1N và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ đioxan trên thiết bị bay hơi kiểu quay và pha loãng hỗn hợp còn lại bằng nước. Axit hóa hỗn hợp này bằng axit axetic đến độ pH 4-5. Lọc hút chất rắn kết tủa, rửa lặp lại bằng nước và sau đó làm khô trong tủ sấy trong điều kiện áp suất thấp ở 40°C trong ba ngày. Thu được 134mg (75% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,34$ phút; $m/z = 741$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [phần triệu] = 1,37-1,70 (m, 2H), 1,85-2,09 (m, 2H), 2,57-2,98 (m, 14H), 3,96-4,15 (m, 1H), 4,80-4,99 (m, 2H), 6,85-7,05 (m, 3H), 7,16 (br. s, 6H), 7,42 (br. s, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

B. Đánh giá hoạt tính dược lý

Hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế có thể được chỉ ra trong các thử nghiệm sau đây:

B-1. Sự kích thích guanylat xyclaza hòa tan tái tổ hợp (recombinant soluble guanylate cyclase - sGC) *in vitro*

Các nghiên cứu về sự kích thích guanylat xyclaza hòa tan tái tổ hợp (sGC) bởi hợp chất theo sáng chế có và không sử dụng natri nitroprussit, và có và không sử dụng chất ức chế sGC phụ thuộc haem 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3*a*]quinoxalin-1-on (ODQ), được tiến hành theo phương pháp được mô tả cụ thể trong tài liệu sau đây: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer và J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Mức độ kích thích by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", *J. Mol. Med.* **77** (1999), 14-23. Guanylat xyclaza không chứa haem thu được bằng cách bổ sung Tween 20 vào dung dịch đệm mẫu (nồng độ cuối là 0,5%).

Hoạt tính của sGC bởi hợp chất thử nghiệm được báo cáo dưới dạng mức độ kích thích gấp x lần so với hoạt tính cơ bản. Kết quả đối với hợp chất nêu trong ví dụ 2 được chỉ ra trong bảng 1A, kết quả đối với hợp chất nêu trong ví dụ 23 được nêu trong bảng 1B và kết quả đối với hợp chất nêu trong ví dụ 39 được nêu trong bảng 1C:

Bảng 1A: Mức độ kích thích (x lần) của guanylat xyclaza hòa tan tái tổ hợp (sGC) *in vitro* bởi hợp chất nêu ở ví dụ 2

Nồng độ hợp chất nêu trong ví dụ 2 [μM]	SGC chứa haem			SGC không chứa haem
	Mức cơ bản (n=7)	+ 0,01 μM DEA/NO (n=5)	+ 10 μM ODQ (n=6)	
0	1,0 ± 0,0	7,0 ± 1,3	2,8 ± 0,3	1,0 ± 0,0
0,01	13,7 ± 1,9	20,2 ± 3,8	63,9 ± 12,2	5,2 ± 0,6
0,1	31,2 ± 3,5	42,7 ± 7,2	129,2 ± 18,9	19,9 ± 2,2
1,0	40,2 ± 4,0	56,5 ± 10,5	172,2 ± 26,3	82,7 ± 10,5
10	51,6 ± 6,4	62,7 ± 11,0	189,5 ± 28,2	169,5 ± 23,6

Bảng 1B: Mức độ kích thích (x lần) của guanylat xyclaza hòa tan tái tổ hợp (sGC) *in vitro* bởi hợp chất nêu ở ví dụ 23

Nồng độ hợp chất nêu trong ví dụ 23 [μM]	SGC chứa Haem			SGC không chứa haem
	Mức cơ bản (n=7)	+ 0,1 μM DEA/NO (n=5)	+ 10 μM ODQ (n=6)	
0	1,0 $\pm$ 0,0	14,4 $\pm$ 3,0	2,0 $\pm$ 0,8	1,0 $\pm$ 0,0
0,01	8,3 $\pm$ 1,1	24,5 $\pm$ 4,4	16,9 $\pm$ 3,3	52,5 $\pm$ 3,8
0,1	54,2 $\pm$ 11,9	77,1 $\pm$ 9,2	105,4 $\pm$ 18,0	184,3 $\pm$ 15,4
1,0	108,7 $\pm$ 16,3	155,2 $\pm$ 20,7	216,1 $\pm$ 28,9	284,7 $\pm$ 18,8
10	135,7 $\pm$ 20,0	180,4 $\pm$ 22,9	227,0 $\pm$ 31,7	310,4 $\pm$ 22,6
100	180,5 $\pm$ 21,2	241,0 $\pm$ 34,4	261,7 $\pm$ 32,1	342,0 $\pm$ 27,6

Bảng 1C: Mức độ kích thích (x lần) guanylat xyclaza hòa tan tái tổ hợp (sGC) *in vitro* bởi hợp chất nêu ở ví dụ 39

Nồng độ hợp chất nêu trong ví dụ 39 [μM]	SGC chứa Haem			SGC không chứa haem
	Mức cơ bản (n=6)	+ 0,1 μM DEA/NO (n=5)	+ 10 μM ODQ (n=6)	
0	1,0 $\pm$ 0,0	33,4 $\pm$ 2,1	1,7 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,0
0,01	17,4 $\pm$ 2,4	46,5 $\pm$ 2,8	42,0 $\pm$ 4,9	39,0 $\pm$ 5,8
0,1	73,0 $\pm$ 7,7	115,5 $\pm$ 11,9	145,6 $\pm$ 14,7	176,9 $\pm$ 29,9
1,0	96,6 $\pm$ 8,5	145,2 $\pm$ 15,9	182,5 $\pm$ 17,6	284,9 $\pm$ 54,5
10	108,6 $\pm$ 9,0	159,4 $\pm$ 17,9	188,7 $\pm$ 16,5	311,5 $\pm$ 55,9
100	143,6 $\pm$ 13,4	192,1 $\pm$ 24,6	208,5 $\pm$ 19,0	309,4 $\pm$ 54,8

[DEA/NO = 2-(N,N-diethylamino)diazenolat 2-oxit; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazolo-[4,3a]quinoxalin-1-on].

Từ các Bảng 1A, 1 B và 1C thấy rằng mức độ kích thích của cả hai enzyme chứa và không chứa haem là đạt được. Ngoài ra, việc phối hợp hợp chất nêu ở ví dụ 2, ví dụ 23 hoặc ví dụ 39 và 2-(*N,N*-diethylamino)điazénolat 2-oxit (DEA/NO), một chất cho NO, không thể hiện tác dụng hiệp đồng, nghĩa là DEA/NO không có tác dụng như được mong đợi với tác dụng hoạt hóa sGC nhờ cơ chế phụ thuộc haem. Ngoài ra, tác dụng của chất hoạt hóa sGC theo sáng chế không bị phong bế bởi 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3*a*]quinoxalin-1-on (ODQ), đây là chất ức chế phụ thuộc haem của guanylat xyclaza hòa tan, mà trên thực tế còn tăng lên. Vì vậy, kết quả trong các Bảng 1A, 1B và 1C xác nhận cơ chế tác dụng của hợp chất theo sáng chế dùng làm chất hoạt hóa guanylat xyclaza hòa tan.

B-2. Tác dụng ở dòng tế bào chỉ thị guanylat xyclaza tái tổ hợp

Tác dụng của hợp chất theo sáng chế lên tế bào được xác định ở dòng tế bào chỉ thị guanylat xyclaza tái tổ hợp, như được mô tả trong F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* **339**, 104-112 (2005).

Kết quả điển hình của hợp chất theo sáng chế được liệt kê trong Bảng 2:

Ví dụ số	MEC [nM]
1	160
2	1,1
3	100
4	0,5
5	100
7	0,3
8	3
9	10
10	300
11	0,3
12	0,3
13	0,3

Ví dụ số	MEC [nM]
14	30
15	0,3
16	3
17	1000
18	0,3
19	30
20	3
21	100
22	1
23	0,7
24	1
25	0,3
26	1
27	1
28	1
29	3
30	1
31	10
32	0,3
33	10
34	1
35	3

Ví dụ số	MEC [nM]
36	30
37	1
38	0,3
39	1
42	3
43	0,3

(MEC = nồng độ hữu hiệu tối thiểu).

B-3. Tác dụng giãn mạch *in vitro*

Thỏ được gây mê và được giết bằng cách tiêm thiopental natri qua đường tĩnh mạch (khoảng 50mg/kg) và được rút hết máu. Động mạch hiển được lấy ra và được chia thành các vòng có chiều rộng 3mm. Các vòng này được gắn một cách đơn giản trong mỗi trường hợp vào một cặp móc tam giác hở ở một đầu và được làm từ dây kim loại đặc biệt to 0,3mm (Remanium®). Mỗi vòng được đặt trong điều kiện sức căng ban đầu trong các bể nuôi cơ quan dung tích 5ml với dung dịch Krebs-Henseleit ở 37°C, được nạp khí carbogen và có thành phần như sau: NaCl 119mM; KCl 4,8mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4mM; KH₂PO₄ 1,2mM; NaHCO₃ 25mM; glucose 10mM; albumin huyết thanh bào thai bò 0,001%. Lực co được phát hiện với các tế bào Statham UC2, được khuếch đại và được số hóa nhờ thiết bị chuyển đổi A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munich) và được ghi lại tương tự như trên thiết bị ghi dưới dạng đồ thị. Gây co bằng cách bổ sung phenylephrin.

Sau vài (thường là 4) chu kỳ điều chỉnh, chất cần nghiên cứu được bổ sung vào trong mỗi lần chạy tiếp theo với liều lượng tăng dần, và mức độ co cơ đạt được do ảnh hưởng của hợp chất thử nghiệm được so sánh với mức độ co đạt được trong lần chạy cuối cùng trước đó. Nồng độ cần thiết để làm giảm độ co đạt được trong mẫu đối chứng trước đó đến 50% được tính toán từ (IC₅₀). Thể tích sử dụng tiêu chuẩn là 5µl. Tỷ lệ của DMSO trong dung dịch dùng trong bể cơ quan tương đương với 0,1%.

Kết quả điển hình của hợp chất theo sáng chế được liệt kê trong Bảng 3:

Bảng 3: Tác dụng giãn mạch *in vitro*

Ví dụ số	IC ₅₀ [nM]
1	571
2	3,6
4	0,3
13	0,1
14	41,8
15	0,2
16	15,5
18	0,4

B-4. Tác dụng giãn phế quản *in vitro* và *in vivo*B-4.1 Tác dụng giãn phế quản *in vitro*

Các vòng phế quản (2-3 đoạn) được lấy từ chuột cống, chuột nhắt hoặc chuột lang và được gắn riêng rẽ lên một cặp móc tam giác, được làm từ dây kim loại đặc biệt có đường kính 0,3mm (Remanium®), hờ ở một đầu. Với mỗi sức căng định trước được sử dụng, mỗi vòng được đưa vào các bể cơ quan có dung tích 5ml chứa dung dịch đệm đã được nạp khí carbogen ở nhiệt độ 37°C (ví dụ dung dịch Krebs-Henseleit). Các vòng phế quản này được cho tiếp xúc từ trước với metacholin (1µM) để kiểm tra mức độ giãn phế quản bằng cách bổ sung hợp chất thử nghiệm tương ứng với nồng độ tăng dần (từ 10⁻⁹M đến 10⁻⁶M). Kết quả được đánh giá dưới dạng độ giãn theo tỷ lệ phần trăm so với khi co trước bằng metacholin.

B-4.2 Thí nghiệm trên động vật kiểm tra tác dụng co phế quản ở mô hình bệnh hen

Trước khi thử nghiệm kích thích, tất cả các động vật (chuột cống, chuột nhắt) được xử lý trong dạ dày bằng ống thông dạ dày hoặc ống xông qua đường mũi. Trong thí nghiệm này, động vật thuộc các nhóm điều trị nhận chất thử nghiệm, động vật đối chứng tương ứng nhận dung dịch tá dược. Sau khoảng thời gian chờ, động vật được gây mê và được luồn ống vào khí quản. Khi ống thông thực quản được đặt và đạt được trạng thái hô hấp ổn định, chức năng phổi được kiểm tra ban đầu trước

khi kích thích. Các thông số đo được, ngoài những thông số khác, là sức cản ở phổi (lung resistance - RL) và sự tuân thủ về mặt động lực học (dynamic compliance - Cdyn), và cũng như là thể tích khí lưu thông (VT) và tần số hô hấp (respiratory frequency - f). Việc lưu trữ dữ liệu và đánh giá thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng các chương trình tính toán được phát triển cụ thể cho các thử nghiệm chức năng phổi (Notocord HEM).

Tiếp theo, cho động vật thử nghiệm tiếp xúc với metacholin (MCh) ở dạng sol khí theo quy trình xông định trước (mô hình co phế quản do hen được gây ra theo cách không chỉ rõ). Tiếp tục ghi lại các thông số chức năng phổi trong suốt thời gian và 3 phút sau khi cho tiếp xúc. Nồng độ và liều lượng MCh trong khí xông được điều chỉnh và được theo dõi bằng cách sử dụng hệ thống điều chỉnh liều lượng hơi tiếp mở rộng (bằng cách xác định nồng độ sol khí và thể tích trong một phút). Dừng thử nghiệm khi đạt được liều lượng đích. Tác dụng ức chế của các chất thử nghiệm được xác định bằng cách gia tăng sức cản so với mẫu đối chứng đã được xử lý bằng sham.

Nghiên cứu trên mô hình hen do dị ứng:

Tất cả động vật ngoại trừ động vật đối chứng âm tính được gây mẫn cảm toàn thân với dị ứng nguyên ovalbumin và tá dược (phèn). Thay vào đó, nhóm đối chứng âm tính nhận nước muối sinh lý (NaCl). Sau đó, tất cả các nhóm được kích thích bằng ovalbumin. Nghiên cứu này sử dụng 6 nhóm điều trị – 2 chất thử nghiệm, mỗi chất 3 nhóm liều lượng; ngoài ra, một nhóm tham chiếu được xử lý bằng dexamethason trong phúc mạc, nhóm đối chứng âm tính được xử lý và được cho dùng liều thách thức bằng sham và nhóm đối chứng dương tính được kích thích bằng ovalbumin và được xử lý bằng sham. Quy trình gây mẫn cảm, xử lý và cho dùng liều thách thức: vào ngày 0, 14 và 21, tất cả động vật được gây mẫn cảm với ovalbumin và tá dược trong phúc mạc, mẫu đối chứng âm tính được xử lý bằng NaCl. Vào ngày 28 và 29, động vật được kích thích bằng cách dùng dung dịch ovalbumin nội khí quản. Các chất thử nghiệm được dùng trong dạ dày hoặc theo đường xông 1 giờ trước mỗi liều thách thức dị ứng nguyên nội khí quản. 18 giờ và 1 giờ trước mỗi kích thích dị ứng nguyên nội khí quản, nhóm tham chiếu được xử lý bằng dexamethason trong phúc mạc. Các nhóm đối chứng dương tính và đối chứng âm tính tương ứng được xử lý với tá dược.

Khả năng tăng phản ứng của đường hô hấp và đáp ứng viêm:

Các động vật ban đầu được kiểm tra khả năng tăng phản ứng của đường hô hấp đối với các tác nhân gây kích thích không rõ ràng. Cuối cùng, thử nghiệm khả

năng tăng phản ứng ở dạng gia tăng từ từ kích thích bởi metacholin qua đường xông được thực hiện khoảng 24 giờ sau khi dùng liều thách thức ovalbumine.

Động vật được gây mê và đặt nội khí quản bằng đường miệng-khí quản, và chức năng phổi được đo thể tích thở ra toàn thân trước khi kích thích (bao gồm các thông số như thể tích khí lưu thông, tần số hô hấp, mức độ tuân thủ động lực học và sức cản của phổi). Khi đo xong, lập đồ thị đường cong liều lượng/hoạt tính cho mỗi động vật và khả năng tăng phản ứng của mẫu đối chứng dương tính được đánh giá so với với mẫu đối chứng âm tính hoặc sự ức chế của nó ở các nhóm điều trị.

Tiếp theo, các động vật được giết một cách không đau đớn, các mẫu máu được lấy và phổi được đưa đi rửa (BAL). Dịch rửa được sử dụng để xác định tổng số tế bào và số lượng máu chênh lệch bao gồm số lượng tế bào ưa eosin trong BAL. Dịch BAL còn lại ban đầu được đưa đi làm lạnh. Điều này cho phép xác định các thông số khác (ví dụ như xytokin) ở giai đoạn sau đó, nếu cần. Mô phổi được bảo quản để thử nghiệm mô bệnh học tùy ý.

B-5. Tim được tưới máu riêng biệt theo Langendorff

Chuột cống đực Wistar (chủng HsdCpb: WU) có trọng lượng 200-250g được gây mê bằng Narcoren® (100mg/kg). Lồng ngực được mở và sau đó tim được lộ ra, cắt bỏ và nối với thiết bị Langendorff bằng cách đặt một ống thông vào trong động mạch chủ. Tim được tưới retrogradelyat 9ml/phút ở tốc độ dòng không đổi với dung dịch đệm Krebs-Henseleit (được sục 95% O₂ và 5% CO₂, pH 7,4, 35°C; hỗn hợp gồm: NaCl 118mmol/l; KCl 3mmol/l; NaHCO₃ 22mmol/l; KH₂PO₄ 1,2mmol/l; MgSO₄ 1,2mmol/l; CaCl₂ 1,8mmol/l; Glucoza 10mmol/l; Na pyruvat 2mmol/l). Để xác định độ co của tim, một quả cầu được làm bằng màng chất dẻo mỏng, được gắn với một ống PE và được nạp nước được đưa vào qua một lỗ hở trong tâm nhĩ trái của tim vào trong tâm thất phải. Quả cầu này được nối với thiết bị chuyển đổi áp suất. áp suất cuối tâm thất được điều chỉnh đến 5-10mmHg nhờ thể tích quả cầu. Áp suất tưới máu được phát hiện với sự trợ giúp của một thiết bị chuyển đổi áp suất thứ hai. Dữ liệu được gửi qua một thiết bị khuếch đại kiểu cầu nối với máy tính và được đăng ký.

Sau thời gian cân bằng khoảng 40 phút, chất thử nghiệm cần kiểm tra được bổ sung ở nồng độ cuối của dung dịch tưới là 10⁻⁷mol/l trong 20 phút, đây là triệu chứng của sự giãn mạch vành, dẫn đến sự giảm áp suất tưới. Tiếp theo, tim được tưới mà không kèm theo chất thử nghiệm trong 120 phút nữa (giai đoạn thải thuốc). Để xác định tính thuận nghịch của việc làm giảm áp suất tưới (điểm thải thuốc), trị số của áp suất tưới sau 60 phút ở giai đoạn thải thuốc (rửa sạch) được dựa trên việc giảm tối đa áp suất tưới bởi chất thử nghiệm và được biểu thị theo phần trăm. Nhận

được điểm thải thuốc thu được theo cách này ở dạng thời gian lưu của chất thử nghiệm ở vị trí tác dụng.

B-6. Huyết động học ở lợn con đã được gây mê

Lợn con khỏe mạnh Göttingen Minipigs® Ellegaard (Ellegaard, Denmark) cả hai giới và có trọng lượng 2-6kg được sử dụng. Các động vật được cho dùng thuốc an thần bằng cách dùng trong cơ ketamine với liều lượng khoảng 25mg/kg và azaperone với liều lượng khoảng 10mg/kg. Việc gây mê được bắt đầu bằng cách cho dùng qua đường tĩnh mạch ketamine với liều lượng khoảng 2mg/kg và midazolam với liều lượng khoảng 0,3mg/kg. Duy trì gây mê bằng cách cho dùng qua đường tĩnh mạch ketamine với liều lượng khoảng 7,5-30mg/kg/h và midazolam với liều lượng khoảng 1-4 mg/kg/h (tốc độ truyền 1-4ml/kg/h) và pancuronium bromua (ví dụ Pancuronium-Actavis) với liều lượng khoảng 150µg/kg/h. Sau khi luồn ống vào khí quản, động vật được mở thông khí quản bằng ống thông khí quản ở thể tích hô hấp không đổi (10-12ml/kg, 35 lần thở/phút; Avea®, Viasys Healthcare, USA, hoặc Engström Carestation, GE Healthcare, Freiburg, Germany) sao cho đạt được nồng độ CO₂ lưu thông cuối là khoảng 5%. Sự mở thông khí được thực hiện với không khí trong phòng, được làm giàu với khoảng 40% oxy (normoxia). Để xác định các thông số huyết động học như áp suất động mạch phổi (PAP), huyết áp (BP) và nhịp tim (HR), các ống thông được xen vào động mạch cảnh để đo huyết áp, và ống thông Swan-Ganz® được đưa vào theo cách hướng theo dòng chảy qua tĩnh mạch cảnh này vào động mạch phổi. Các tín hiệu huyết động học được ghi lại và được đánh giá bằng thiết bị chuyển đổi áp suất (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Đức) / thiết bị khuếch đại và Ponemah® là phần mềm thu nhận dữ liệu.

Sau khi các thiết bị được đặt vào động vật, bắt đầu truyền tiếp chất tương tự thromboxane A₂ để gia tăng áp suất động mạch phổi. Khoảng 0,3-0,75µg/kg/phút 9,11-điđesoxy-9α,11α-epoxymetanoprostaglandin F_{2α} (U-44069; Sigma, cat. no. D0400, hoặc Cayman Chemical Company, cat. no. 16440), được hoà tan trong nước muối sinh lý, được tưới để áp suất động mạch phổi trung bình tăng đến trị số trên 25mmHg. 30 phút sau khi bắt đầu truyền, đạt được trạng thái bình ổn, và bắt đầu thực hiện thí nghiệm.

Các chất thử nghiệm được cho dùng bằng cách truyền qua tĩnh mạch hoặc bằng cách xông. Để bảo chế dung dịch dùng để xông, quy trình sau đây được thông qua: Đối với động vật có trọng lượng 4kg, để chuẩn bị dung dịch gốc (300µg/kg), 1,2mg hợp chất thử nghiệm được cân và hoà tan trong tổng thể tích gồm 3ml (1% DMSO, 99% dung dịch axit xitric nồng độ 0,2%, dung dịch nước natri hydroxit 1N để điều chỉnh độ pH đến 8). Tiếp theo, dung dịch này được pha loãng đến nồng độ

sử dụng bằng cách dùng axit xitric nồng độ 0,2% mà đã được điều chỉnh đến độ pH 8 trước khi sử dụng bằng dung dịch nước natri hydroxit. Trong mỗi thử nghiệm, 3ml dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm tính trên 4kg động vật được tạo mù trong nhánh xông của vòng hô hấp bằng cách sử dụng hệ thống tạo mù trước Aeroneb^d. Thời gian tạo mù trung bình khoảng 7 phút từ khi bắt đầu tạo mù.

B-7. Việc dùng các chất hoạt hóa sGC bằng cách xông ở các mô hình động vật PAH

Các thử nghiệm được thực hiện trên lợn con Göttingen đã được gây mê, chuột cống đã được gây mê và chó tinh tảo được đo bằng cách thiết bị đo tự động từ xa. Tăng huyết áp cấp tính do phổi được gây ra bằng cách truyền chất tương tự thromboxane A₂, bằng cách điều trị giảm oxy huyết cấp tính hoặc điều trị giảm oxy huyết trong vài tuần và/hoặc bằng cách sử dụng by monocrotaline chẳng hạn. Các chất thử nghiệm được tạo mù bằng cách sử dụng hệ thống khí dung Nebutec[®] hoặc Aeroneb[®], bằng các chất ứng dụng dạng bột và/ hoặc dung dịch để dùng nội khí quản cho thí nghiệm (Liquid MicroSprayer^d, Dry Powder Insufflator[™], MicroSprayer^d, Penn-Century Inc., Wyndmoor, PA, USA) hoặc sau khi việc tạo mù chất rắn được đưa vào nhánh hít của máy thở. Các chất được dùng ở dạng chất rắn hoặc dung dịch tùy thuộc vào cấu trúc phân tử. Các tín hiệu huyết động học được ghi và đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị chuyển đổi áp suất / thiết bị khuếch đại (Combitransducer B. Braun, Melsungen, Germany hoặc CardioMEMS Inc., Atlanta, GA, USA) và Ponemah[®] hoặc CardioMems[®] làm phần mềm thu nhận dữ liệu. Sau khi thử nghiệm trong thời gian dài (ví dụ trên chuột cống đã được xử lý bằng monocrotaline), cũng có thể thực hiện đánh giá mô học.

B-8. Đo huyết áp và nhịp tim bằng sóng vô tuyến trên chuột cống tinh tảo

Hệ thống đo dựa trên sóng vô tuyến sẵn có trên thị trường do Data Sciences International DSI, USA cung cấp được dùng để đo trên chuột cống tinh tảo được mô tả dưới đây. Hệ thống này bao gồm 3 phần chính: các thiết bị phát tín hiệu (1) có thể cấy được (máy phát tín hiệu vô tuyến Physiotel[®]), các thiết bị thu tín hiệu (2) (thiết bị thu tín hiệu Physiotel[®]), được nối qua thiết bị nối đa thành phần (DSI Data Exchange Matrix) vào máy tính thu nhận dữ liệu (3). Hệ vô tuyến đo từ xa cho phép ghi liên tục huyết áp, nhịp tim và chuyển động của cơ thể của các động vật tinh tảo ở môi trường sống thông thường của chúng.

Các nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống cái trưởng thành Wistar có trọng lượng > 200g. Sau khi cấy thiết bị phát tín hiệu, các động vật thử nghiệm được nhốt riêng rẽ trong các chuồng Makrolon loại 3. Chúng được tự do tiếp cận với thức

ăn và nước uống tiêu chuẩn. Chu kỳ ngày/đêm trong phòng thí nghiệm được thay đổi bằng cách chiếu sáng phòng vào 6 giờ sáng và 7 giờ tối.

Cây thiết bị phát tín hiệu:

Thiết bị phát tín hiệu vô tuyến (TA11 PA-C40, DSI) được sử dụng được cấy nhờ phẫu thuật trong các điều kiện vô trùng vào các động vật thí nghiệm ở ít nhất 14 ngày trước khi dùng trong thử nghiệm đầu tiên. Các động vật được cấy thiết bị theo cách này có thể được sử dụng lặp lại nhiều lần sau khi vết thương lành và mảnh cây ổn định.

Để cấy, các động vật đã được cho nhịn ăn được gây mê bằng pentobarbital (Nembutal®, Sanofi, 50mg/kg trong phúc mạc) và được cạo lông và sát trùng trên một vùng rộng ở bụng của chúng. Sau khi mở khoang bụng dọc theo đường trắng, một ống thông của hệ thống đo lường chất lỏng nạp đầy được cài vào động mạch chủ đi xuống theo hướng sọ ở phía trên nhánh rẽ này và được cố định bằng keo gắn mô (VetBond™, 3M). Vỏ bọc thiết bị phát tín hiệu được gắn cố định trong bụng với cơ thành bụng, và thực hiện khâu kín vết thương theo từng lớp. Thuốc kháng sinh (Oxytetracyclin® 10%, 60mg/kg dùng dưới da, 0,06ml/100g thể trọng, Beta-Pharma GmbH, Germany) và thuốc giảm đau (Rimadyl®, 4mg/kg dùng dưới da, Pfizer, Germany) được dùng hậu phẫu để phòng ngừa nhiễm trùng.

Các chất và các dung dịch:

Trừ khi có quy định khác, các chất được nghiên cứu được dùng qua đường miệng bằng ống thông qua dạ dày trong mỗi trường hợp cho một nhóm các động vật ($n = 6$). Các chất thử nghiệm được hòa tan trong hỗn hợp dung môi thích hợp, hoặc được tạo hỗn dịch trong Tylose nồng độ 0,5%, thích hợp cho thể tích sử dụng là 5ml/kg thể trọng. Nhóm động vật đã được xử lý bằng dung môi được dùng làm đối chứng.

Quy trình thử nghiệm:

Thiết bị đo tín hiệu vô tuyến được định dạng cho 24 động vật. Mỗi thí nghiệm được ghi lại dưới một số thí nghiệm.

Mỗi con chuột cống được cấy thiết bị phát tín hiệu sống trong hệ thống này được chỉ định một anten nhận riêng rẽ (1010 Receiver, DSI). Các thiết bị phát tín hiệu đã được cấy có thể được hoạt hóa bên ngoài bằng bộ phận chuyển mạch từ tính hợp nhất và được chuyển sang chế độ phát tín hiệu cho đến lúc thí nghiệm. Tín hiệu phát ra có thể được phát hiện trực tuyến bằng hệ thống thu nhận dữ liệu (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) và được xử lý một cách thích hợp. Dữ liệu

được lưu trữ trong mỗi trường hợp trong một hồ sơ được tạo ra cho mục đích này và mang số thí nghiệm này.

Trong quy trình tiêu chuẩn, các thông số sau đây được đo trong các khoảng thời gian 10 giây trong mỗi trường hợp: (1) huyết áp tâm thu (systolic blood pressure - SBP), (2) huyết áp tâm trương (diastolic blood pressure - DBP), (3) huyết áp trung bình của động mạch (mean arterial pressure - MAP), (4) nhịp tim (heart rate - HR) và (5) khả năng vận động (ACT).

Việc thu nhận các trị số đo được được lặp lại với sự điều khiển của máy tính ở các khoảng thời gian 5 phút. Dữ liệu gốc thu được dưới dạng trị số tuyệt đối được hiệu chỉnh trong biểu đồ với áp suất khí áp đo được ở thời điểm hiện tại (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1) và được lưu trữ dưới dạng dữ liệu riêng biệt. Các chi tiết kỹ thuật khác được nêu trong tài liệu của công ty sản xuất (DSI).

Trừ khi có quy định khác, các chất thử nghiệm được dùng vào 9 giờ sáng vào ngày thử nghiệm. Sau khi dùng, các thông số được mô tả trên đây được xác định sau mỗi 24 giờ.

Đánh giá:

Sau cuối thử nghiệm, dữ liệu riêng biệt thu nhận được được phân loại bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis). Trị số bãi bỏ được giả định là trị số nhận được ở thời điểm 2 giờ trước khi sử dụng chất này, sao cho bộ dữ liệu được chọn bao gồm khoảng thời gian từ 7 giờ sáng của ngày thí nghiệm đến 9 giờ sáng của ngày hôm sau.

Dữ liệu này được chỉnh sửa trong một khoảng thời gian định trước bằng cách xác định giá trị trung bình (giá trị trung bình trong 15 phút) và được chuyển thành dạng file văn bản đến môi trường lưu trữ. Các trị số đo được đã được phân loại lại và được nén theo cách này được chuyển thành khuôn mẫu Excel và được lập bảng kê. Đối với mỗi ngày thí nghiệm, dữ liệu đã được ghi lại được lưu trữ trong một file riêng rẽ được gắn nhãn với số thí nghiệm. Các kết quả và quy trình thử nghiệm được lưu trữ trong các file được đánh số thứ tự.

Tài liệu:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl and B. Lemmer, *Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling*, Cardiovasc. Res. 47 (2), 350-358 (2000).

B-9. Thử nghiệm khả năng giải bão hòa của các chất (sự ghép đôi không phù hợp trong quá trình lọc máu bằng oxy/tươi máu)

Lợn siêu nhỏ Göttingen Minipigs® Ellegaard (Ellegaard, Denmark) ở cả hai giới và có trọng lượng 4-5kg được sử dụng. Các động vật được cho dùng thuốc an thần bằng cách tiêm bắp ketamine với liều lượng khoảng 25mg/kg và azaperone với liều lượng khoảng 10mg/kg. Việc gây mê được bắt đầu bằng cách dùng qua tĩnh mạch ketamine với liều lượng khoảng 2mg/kg và midazolam với liều lượng khoảng 0,3mg/kg. Duy trì gây mê bằng cách dùng qua đường tĩnh mạch ketamine với liều lượng khoảng 7,5-30mg/kg/h và midazolam với liều lượng khoảng 1-4mg/kg/h (tốc độ truyền 1-4ml/kg/h) và pancuronium bromua với liều lượng khoảng 150µg/kg/h (ví dụ Pancuronium-Actavis). Sau khi luồn ống vào khí quản, động vật được mở thông khí quản bằng thiết bị thông khí quản ở thể tích hô hấp không đổi (50-60ml, 35 lần thở/phút; Avea®, Viasys Healthcare, USA, hoặc Engström Carestation, GE Healthcare, Freiburg, Germany) sao cho đạt được nồng độ CO₂ lưu thông cuối vào khoảng 5%. Việc mở thông khí quản được thực hiện với không khí trong phòng, được làm giàu khoảng 40% oxy (normoxia), và được điều chỉnh sao cho đạt được áp suất dương cuối thì thở ra bằng áp suất của cột nước 5cm. Để xác định các thông số huyết động như áp suất động mạch phổi (PAP), huyết áp (BP) và nhịp tim (HR), các ống thông được cài vào trong động mạch cảnh để đo huyết áp, và ống thông Swan-Ganz® được đưa vào theo cách hướng theo dòng chảy qua tĩnh mạch cảnh đi vào động mạch phổi. Các tín hiệu huyết động học được ghi lại và đánh giá bằng thiết bị chuyển đổi áp suất (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Germany) / thiết bị khuếch đại và phần mềm thu nhận dữ liệu Ponemah®. Ống thông A4 French oximetry (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) được đặt trong động mạch đùi trái và được nối với thiết bị giám sát Vigilance (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) để đo nồng độ oxy bão hòa trong động mạch (SaO₂).

Tất cả các thông số huyết động học được đo liên tục; để đánh giá giá trị trung bình của các khoảng ổn định trong ít nhất 1 phút (trong trường hợp các trị số vô cực, ví dụ gia tăng PAP tối đa) và/hoặc 3 phút (trong các điều kiện cơ bản) được tạo thành. Lượng khí trong máu (Stat Profile pHox plus L; Nova Biomedical, Waltham, MA, USA) được xác định 3 phút sau khi bắt đầu mỗi chu trình bịt một phía phế quản. Sự không thông khí của phổi phải đạt được bằng cách đưa ống khí quản vào phế quản chính bên phải và cắt phần phổi bên trái ra khỏi quá trình thông khí bằng cách bơm phòng quả cầu. Việc đặt ống này được xác nhận bằng cách thính chẩn. Mỗi động vật được tham gia chu trình không thông khí trong 10 phút, trong mỗi trường hợp được ngắt quãng bởi 30 phút thông khí cả hai bên. Chu trình thứ nhất được sử dụng làm chu trình đối chứng để đảm bảo khả năng tái tạo của chu trình này. Tiếp theo, ảnh hưởng của dung môi (tá dược) và chất thử nghiệm được hòa tan

trong đó sau khi dùng trong tĩnh mạch và/hoặc dùng theo đường xông được xác định dựa trên các thông số chính sau đây: huyết áp (BP), áp suất phổi (PAP) và nồng độ oxy bão hòa trong động mạch (SaO_2). Mô hình động vật này được sử dụng để nhận biết chất mà gây ra sự giảm PAP tương đối lớn hoặc sự tăng PAP gây ra do sự giảm oxy huyết (tác dụng mong muốn) mà không làm tăng sự khử bão hòa oxy do sự giãn động mạch phổi ở vùng phổi không được thông khí (tác dụng không mong muốn).

Tài liệu:

E.M. Becker et al., "*V/Q mismatch*" bei sekundärer pulmonaler Hypertonie - *Riociquat im Vergleich*, Pneumologie 65 (Suppl. 2), S122-S123 (2011).

C. Các phương án được phẩm được nêu làm ví dụ

Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm được theo các cách sau đây:

Viên nén:

Thành phần:

100mg hợp chất theo sáng chế, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô (tự nhiên), 10mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (do BASF, Ludwigshafen, Germany cung cấp) và 2mg magie stearat.

Trọng lượng viên nén là 212mg, đường kính 8mm, bán kính cong 12mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được tạo hạt với dung dịch nước PVP nồng độ 5% (m/m). Các hạt được làm khô và sau đó được trộn với magie stearat trong 5 phút. Hỗn hợp này được nén trong thiết bị dập viên nén thông thường (xem phần trên về hình dạng viên nén). Lực dập được chỉ ra đối với thiết bị dập viên là 15kN.

Hỗn dịch có thể được dùng qua đường miệng:

Thành phần:

1000mg hợp chất theo sáng chế, 1000mg etanol (96%), 400mg Rhodigel® (gôm xanthan do FMC, Pennsylvania, USA cung cấp) và 99g nước.

10ml hỗn dịch dùng qua đường miệng tương ứng với một liều đơn 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol, và hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào hỗn dịch này. Nước được bổ sung trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ cho đến khi Rhodigel trương nở hoàn toàn.

Dung dịch có thể được dùng qua đường miệng:

Thành phần:

500mg hợp chất theo sáng chế, 2,5g polysorbat và 97g polyetylen glycol 400. 20g dung dịch dùng qua đường miệng tương ứng với một liều đơn 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

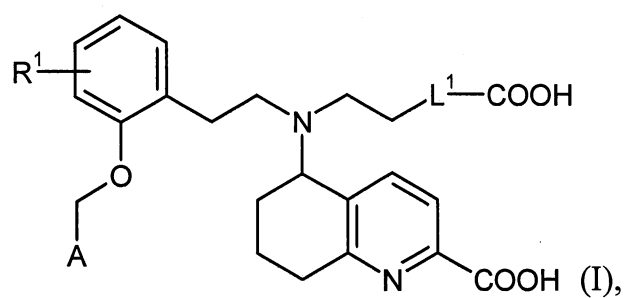
Hợp chất theo sáng chế được tạo hỗn dịch trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol và polysorbat đồng thời khuấy. Quá trình khuấy được tiếp tục cho đến khi hợp chất theo sáng chế được hòa tan hoàn toàn.

Dung dịch:

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan với nồng độ thấp hơn độ hòa tan bão hòa trong dung môi bền trong điều kiện sinh lý (nghĩa là dung dịch muối đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%). Dung dịch này được vô trùng bằng cách lọc và được sử dụng để nạp vào đồ chứa dùng để tiêm không chứa chất gây sốt và vô trùng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



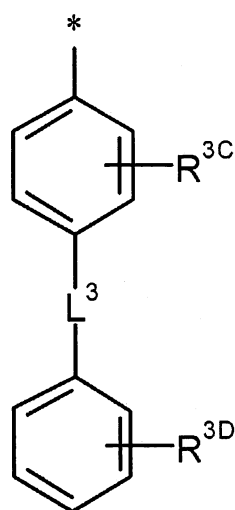
trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^3 là liên kết, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- hoặc -CH=CH-,

và

R^{3C} là phần tử thể được chọn từ nhóm gồm flo, clo, brom, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkoxy, điflometoxy và triflometoxy,

và R^{3D} là phần tử thể được chọn từ nhóm gồm hydro, flo, clo, brom, xyano, (C₁-C₄)-alkyl, điflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkoxy, điflometoxy và triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

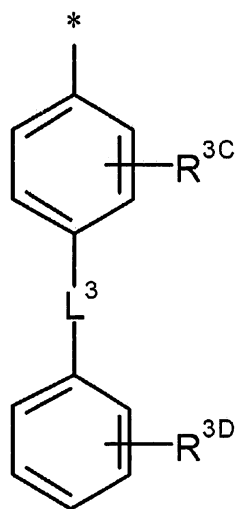
2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^3 là liên kết, -CH₂-CH₂- hoặc -CH=CH-,

R^{3C} là flo, clo, methyl hoặc triflometyl,

và

R^{3D} là hydro, flo, clo, xyano, methyl, triflometyl, metoxy hoặc triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

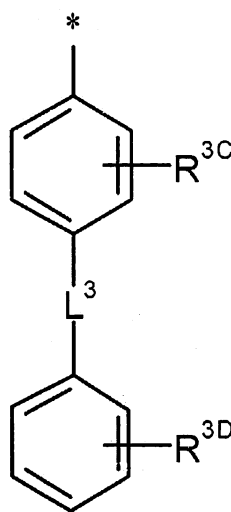
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

$*$ biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^3 là liên kết, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH=CH-$,

R^{3C} là flo, clo, methyl hoặc triflometyl,

và

R^{3D} là hydro, flo, clo, xyano, methyl, triflometyl hoặc triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của nó.

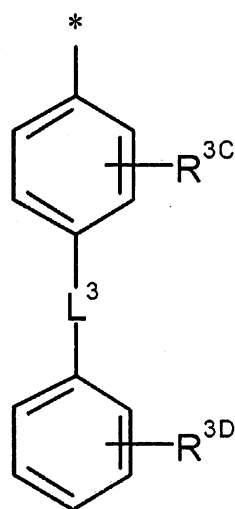
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo,

L^1 là etan-1,2-diyl hoặc 1,4-phenylen,

và

A là nhóm có công thức:



trong đó:

* biểu thị điểm gắn tương ứng với phần còn lại của phân tử,

L^3 là liên kết hoặc $-CH_2-CH_2-$,

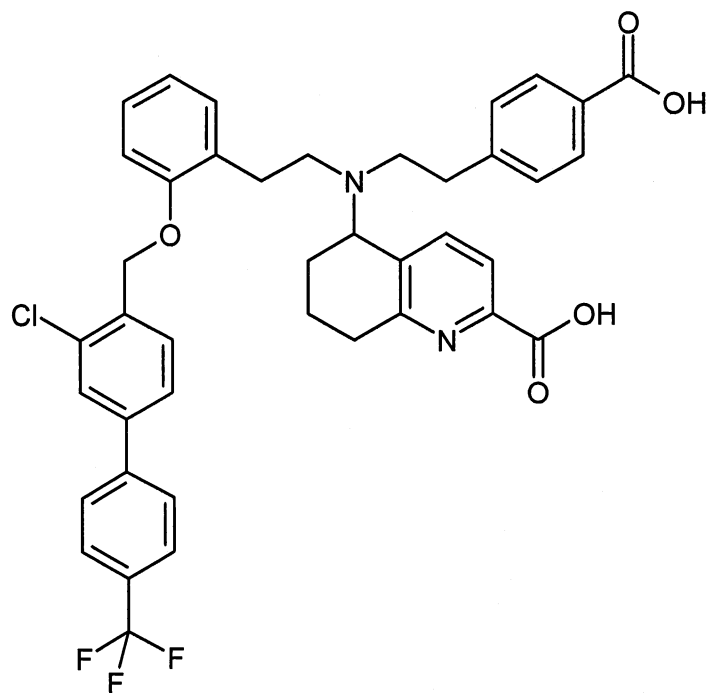
R^{3C} là clo,

và

R^{3D} là hydro, flo hoặc triflometyl,

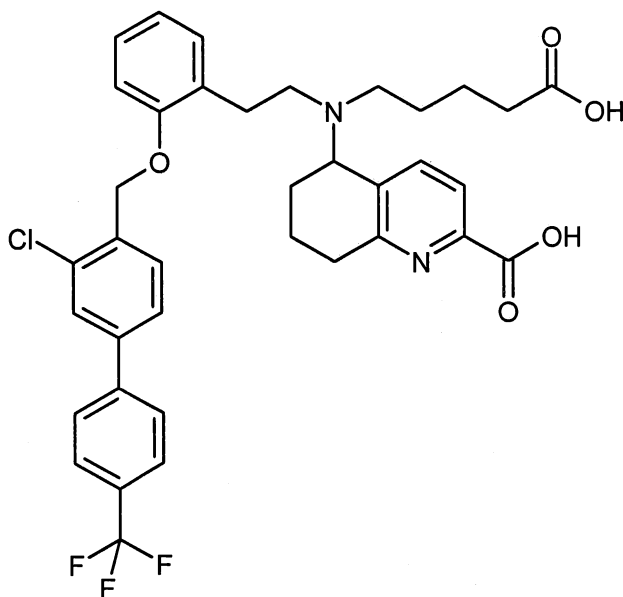
và muối, solvat và solvat của muối của nó.

5. Axit 5-{[2-(4-carboxyphenyl)ethyl][2-(2-{[3-clo-4'-(triflometyl)biphenyl-4-yl]metoxy}phenyl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic có công thức sau:



và muối, solvat và solvat của muối của nó.

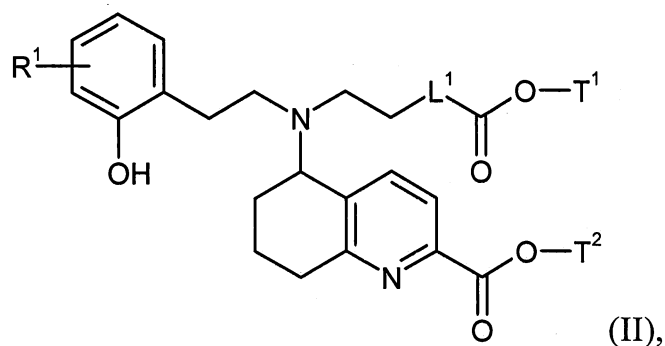
6. Axit 5-((4-carboxybutyl)(2-((3-chloro-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl)methoxy)phenyl)ethyl)amino}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxylic có công thức sau:



và muối, solvat và solvat của muối của nó.

7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, đặc trưng ở chỗ:

[A] cho hợp chất có công thức (II)

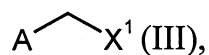


trong đó R¹ và L¹ có nghĩa đã nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,

và

T¹ và T² giống nhau hoặc khác nhau và là (C₁-C₄)-alkyl,

phản ứng với hợp chất có công thức (III) với sự có mặt của bazơ



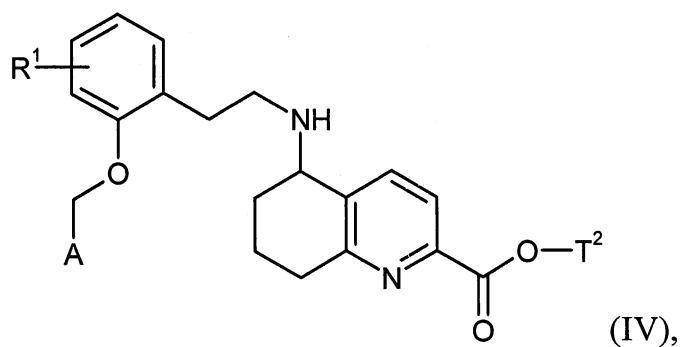
trong đó A có nghĩa đã nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6

và

X¹ là nhóm rời chuyển, ví dụ như, clo, brom, iot, mesylat, triflat hoặc tosylat,

hoặc

[B] cho hợp chất có công thức (IV) :

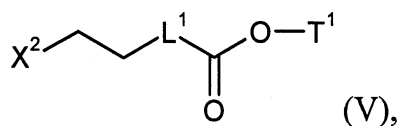


trong đó R^1 và A có nghĩa đã nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,

và

T^2 là (C_1-C_4) -alkyl,

phản ứng với hợp chất có công thức (V) với sự có mặt của bazơ



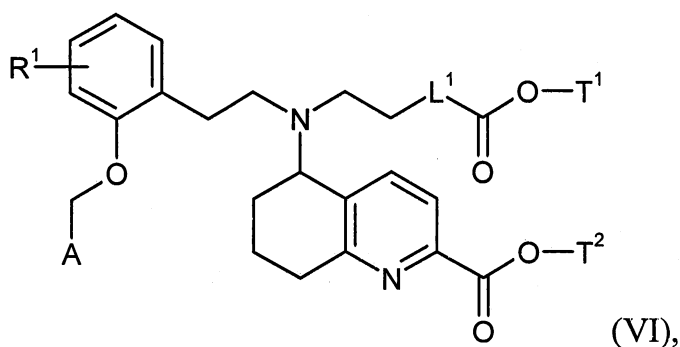
trong đó L^1 có nghĩa đã nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,

T^1 là (C_1-C_4) -alkyl,

và

X^2 là nhóm rời chuyển, ví dụ như, clo, brom, iot, mesylat, triflat hoặc tosylat,

và tiếp theo, chuyển hóa hợp chất thu được tương ứng có công thức (VI)



trong đó R^1 , A, L^1 , T^1 và T^2 có nghĩa như đã nêu trên,

bằng cách thủy phân các nhóm este $-C(O)OT^1$ và $-C(O)OT^2$ thành các axit dicarboxylic tương ứng có công thức (I)

và tùy ý tách các hợp chất có công thức (I) thu được theo cách này thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng và/hoặc tùy ý chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

8. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 cùng với một hoặc nhiều chất bổ trợ được dụng, trợ, không độc.

9. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 cùng với một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa được chọn từ nhóm gồm nitrat hữu cơ, chất cho NO, các chất ức chế PDE 5, chất tương tự prostacyclin, các chất chủ vận thụ thể IP, các chất đối kháng thụ thể nội mô, chất kích thích guanylat xyclaza, các chất ức chế tyrosin kinaza, các chất chống tắc nghẽn, các chất chống viêm và/hoặc ức chế miễn dịch, chất chống huyết khối, chất làm giảm huyết áp và chất làm thay đổi sự chuyển hóa chất béo.