



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

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

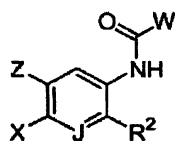
(11) 
1-0021225

(51)⁷ **C07D 401/14, A61K 31/33, A61P 19/02, (13) B**
C07D 405/12, 405/14, 409/14, 471/08,
493/08, A61P 35/00

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2010-00876 | (22) | 10.06.2008 | | |
| (86) | PCT/US2008/080081 | 10.06.2008 | (87) | WO2009/052237 | 23.04.2009 |
| (30) | 60/980,623 | 17.10.2007 | US | | |
| (45) | 25.07.2019 | 376 | (43) | 25.05.2011 | 278 |
| (73) | JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium | | | | |
| (72) | ILLIG, Carl R. (US), MEEGALLA, Sanath K. (US), CHEN, Jinsheng (CN), WALL, Mark J. (CA) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:**



I

trong đó Z, X, J, R² và W như được định nghĩa trong bản mô tả, cũng như các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗ biến và các muối được dùng của chúng, mà ức chế các protein tyrosin kinaza, đặc biệt là kinaza c-fms. Các hợp chất này được dùng để điều trị các bệnh tự miễn; và các bệnh có thành tố viêm; điều trị di căn từ ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào tua; và điều trị chứng đau, trong đó có đau xương do di căn khối u gây ra hoặc viêm xương-khớp, hoặc đau thần kinh, đau viêm và đau nội tạng; cũng như bệnh loãng xương, bệnh Paget, và các bệnh khác mà trong đó chứng tiêu xương làm trung gian gây bệnh trong đó có viêm đa khớp dạng thấp, và các dạng khác của viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacrom tiêu xương, u tủy, và di căn khối u vào xương.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có chức năng như chất ức chế protein tyrosin kinaza. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có chức năng như các chất ức chế kinaza c-fms.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza là những enzym đóng vai trò là thành phần chính của các con đường tải nạp tín hiệu bằng cách xúc tác quá trình chuyển phosphat đầu tận cùng của adenosin 5'-triphosphat (ATP) đến nhóm hydroxy của gốc tyrosin, serin và threonin của các protein. Kết quả là, các chất ức chế protein kinaza và các cơ chất là những công cụ quý giá để đánh giá những hậu quả sinh lý của việc hoạt hóa protein kinaza. Sự biểu hiện quá mức hoặc sự biểu hiện không thích hợp của các protein kinaza đột biến hoặc bình thường trong động vật có vú đã được chứng minh là đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của nhiều bệnh, trong đó có ung thư và đái tháo đường.

Các protein kinaza có thể được chia thành hai nhóm: một nhóm gồm chủ yếu các gốc phosphorylat tyrosin (các protein tyrosin kinaza) và một nhóm gồm chủ yếu các gốc phosphorylat serin và/hoặc threonin (các protein kinaza serin/threonin). Các protein tyrosin kinaza thực hiện các chức năng khác nhau từ sự kích thích sự tăng trưởng của tế bào và biệt hóa đến sự kìm hãm sự tăng sinh của tế bào. Chúng có thể được phân loại thành protein tyrosin kinaza thụ thể hoặc các protein tyrosin kinaza nội bào. Các protein tyrosin kinaza thụ thể, loại sở hữu miền liên kết phối tử ngoại bào và miền xúc tác nội bào có hoạt tính tyrosin kinaza nội tại, được phân bố trong 20 phân họ.

Các tyrosin kinaza thụ thể của họ nhân tố sinh trưởng biểu bì ("EGF"), mà bao gồm các thụ thể HER-1, HER-2/neu và HER-3, chứa miền liên kết ngoại bào, miền xuyên màng và miền xúc tác tế bào chất nội bào. Quá trình liên kết thụ thể dẫn đến sự

khởi phát nhiều quá trình phosphoryl hóa phụ thuộc tyrosin kinaza nội bào, mà cuối cùng thì gây ra quá trình phiên mã gen gây ung thư. Ung thư vú, ung thư trực tràng-ruột kết và ung thư tuyến tiền liệt có liên quan đến họ thụ thể này.

Thụ thể insulin (“IR”) và thụ thể nhân tố sinh trưởng giống insulin I (“IGF-1R”) là có liên quan về mặt cấu trúc và mặt chức năng, nhưng có những tác động sinh học khác nhau. Sự biểu hiện quá mức IGF-1R thì gắn liền với ung thư vú.

Các thụ thể nhân tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (“PDGF”) làm trung gian cho các đáp ứng tế bào bao gồm quá trình tăng sinh, di chuyển và sống sót và bao gồm PDGFR, thụ thể nhân tố tế bào gốc (c-kit) và c-fms. Những thụ thể này có liên quan đến các bệnh như vữa xơ động mạch, bệnh xơ hóa và bệnh tăng sinh dịch kính-võng mạc.

Các thụ thể nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi (“FGR”) bao gồm bốn thụ thể chịu trách nhiệm về sự sản sinh các mạch máu, về hiện tượng phát triển quá nhanh của chi, và về sự tăng trưởng và biệt hóa của nhiều loại tế bào khác nhau.

Nhân tố sinh trưởng nội mô mạch (“VEGF”), một tác nhân gây phân bào hiệu nghiệm của các tế bào nội mô, được sản xuất với lượng gia tăng bởi nhiều khối u, bao gồm caxinom buồng trứng. Các thụ thể đã biết của VEGF được ký hiệu là VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Nhóm các thụ thể có liên quan, kinaza tie-1 và tie-2, đã được nhận diện trong tế bào tạo máu và nội mô mạch. Các thụ thể VEGF có liên quan đến hiện tượng tạo mạch mới hoàn toàn và hiện tượng tạo mạch từ mạch có sẵn.

Các protein tyrosin kinaza nội bào còn được gọi là các protein tyrosin kinaza không thụ thể. Hơn 24 kinaza như vậy đã được nhận diện và đã được phân loại thành 11 phân họ. Các protein kinaza serin/threonin, giống như các protein tyrosin kinaza tế bào, thì phần lớn là nội bào.

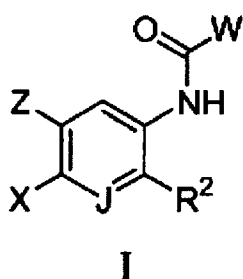
Đái tháo đường, hiện tượng tạo mạch từ mạch có sẵn, bệnh vảy nến, tái phát hẹp, các bệnh về mắt, tâm thần phân liệt, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tim mạch và ung thư là các bệnh tiêu biểu có liên quan đến hoạt tính protein tyrosin kinaza bất thường. Vì vậy, tồn tại nhu cầu về chất ức chế protein tyrosin kinaza phân tử nhỏ hiệu

nghiệm và chọn lọc. Patent Mỹ số 6,383,790; 6,346,625; 6,235,746; 6,100,254 và WO 01/47897, WO 00/27820 và WO 02/068406 là những tài liệu chứng thực cho những nỗ lực gần đây trong việc tổng hợp các chất ức chế này.

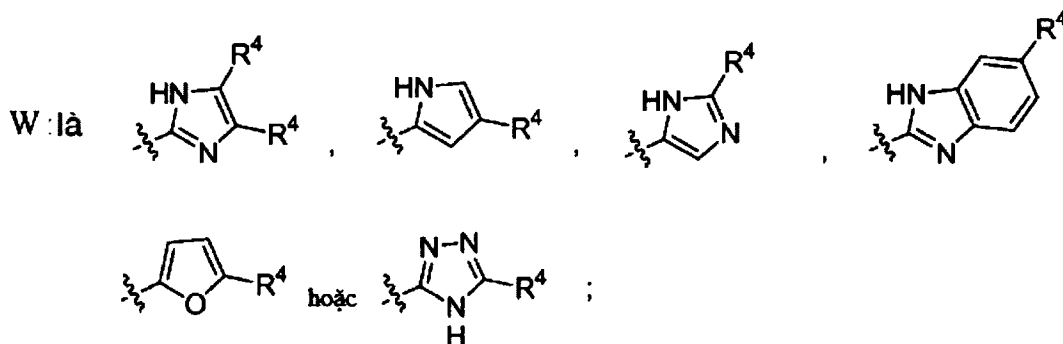
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra chất ức chế protein tyrosin kinaza hiệu nghiệm và chọn lọc để giải quyết các nhu cầu hiện có.

Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất chất ức chế hiệu nghiệm kinaza c-fms có công thức I:



hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:



trong đó mỗi nhóm R^4 độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $SC_{(1-4)}alkyl$, $SOC_{(1-4)}alkyl$, $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, $-C_{(1-3)}alkyl$, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$, hoặc CN; trong đó R^d là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$;

R^e là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$;

R^f là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$; và

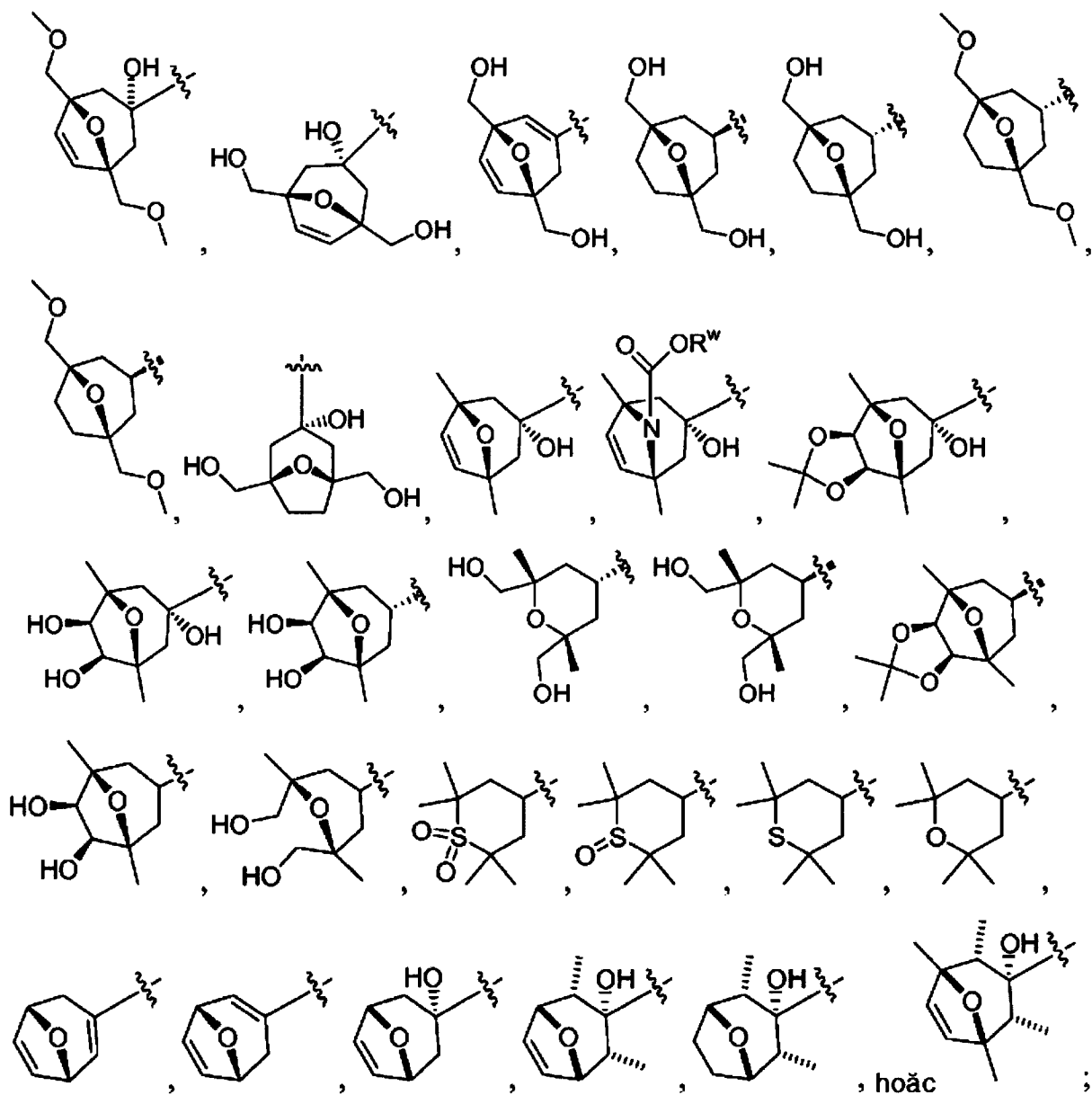
R^g là H, $-CH_2OH$, hoặc $-CH_2CH_2OH$;

R^2 là xycloalkyl, xycloalkenyl được thế-vòng xoắn, thiophenyl, dihydrosulfonopyranyl, phenyl, furanyl, tetrahydropyridyl, hoặc dihydropyranyl, nhóm bất kỳ trong số chúng có thể độc lập được thế bằng một hoặc hai trong số các nhóm sau đây: clo, flo, hydroxy, $C_{(1-3)}$ alkyl, và $C_{(1-4)}$ alkyl;

Z là H, F, Cl, hoặc CH_3 ;

J là CH, hoặc N;

X là:



trong đó R^w là H, $-C_{(1-4)}alkyl$, $-CO_2C_{(1-4)}alkyl$, $-CONH_2$, $-CONHC_{(1-4)}alkyl$, $-CON(C_{(1-4)}alkyl)_2$, hoặc $-COC_{(1-4)}alkyl$.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 31 được thể hiện bằng giá trị $^{\circ}2\theta$.

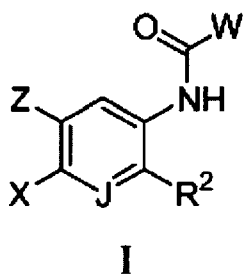
FIG.2 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 32 được thể hiện bằng giá trị $^{\circ}2\theta$.

FIG.3 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của ví dụ 33 được thể hiện bằng giá trị $^{\circ}2\theta$.

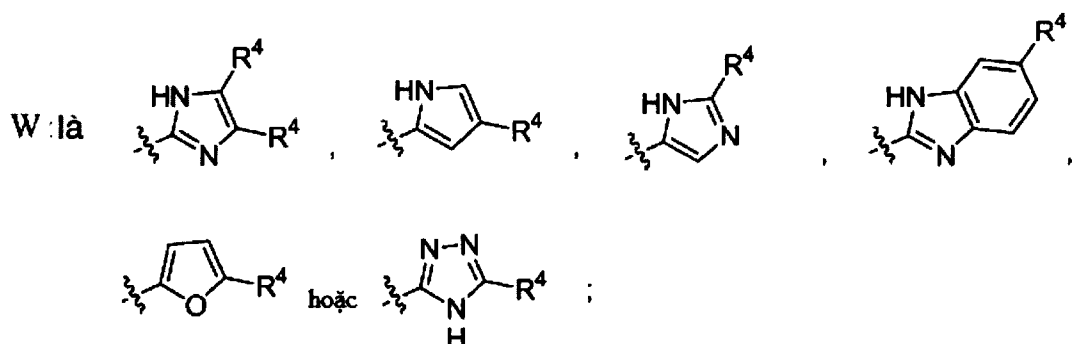
FIG.4 biểu thị hiệu quả của hợp chất A đối với hiện tượng sưng chân và mất cá chân trong mẫu viêm khớp do vách tế bào liên cầu khuẩn (streptococcal cell wall-SCW) gây ra ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế giải quyết nhu cầu hiện có về chất ức chế protein tyrosin kinaza hiệu nghiệm và chọn lọc bằng cách đề xuất các chất ức chế hiệu nghiệm kinaza c-fms. Sáng chế đề xuất các hợp chất mới có công thức I:



hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:



trong đó mỗi nhóm R^4 độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $SC_{(1-4)}alkyl$, $SOC_{(1-4)}alkyl$, $SO_2C_{(1-4)}alkyl$, $-C_{(1-3)}alkyl$, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C=CR^g$, hoặc CN;
trong đó R^d là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$;

R^e là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$;

R^f là H, hoặc $-C_{(1-3)}alkyl$; và

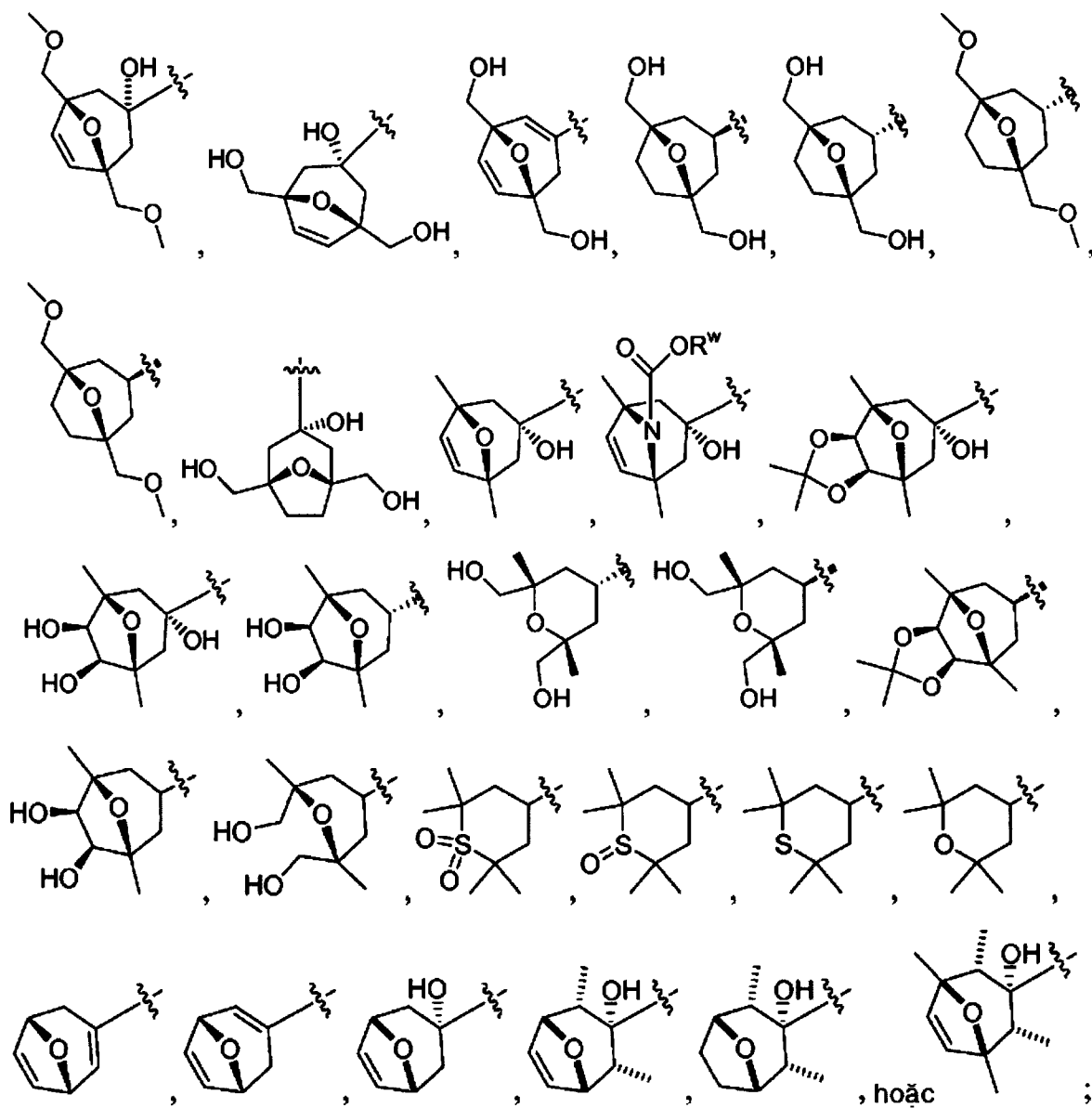
R^g là H, $-CH_2OH$, hoặc $-CH_2CH_2OH$;

R^2 là xycloalkyl, xycloalkenyl được thế-vòng xoắn, thiophenyl, dihydrosulfonopyranyl, phenyl, furanyl, tetrahydropyridyl, hoặc dihydropyranyl, nhóm bất kỳ trong số các nhóm này có thể độc lập được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn trong số các nhóm sau đây: clo, flo, hydroxy, $C_{(1-3)}alkyl$, và $C_{(1-4)}alkyl$;

Z là H, F, Cl, hoặc CH_3 ;

J là CH, hoặc N;

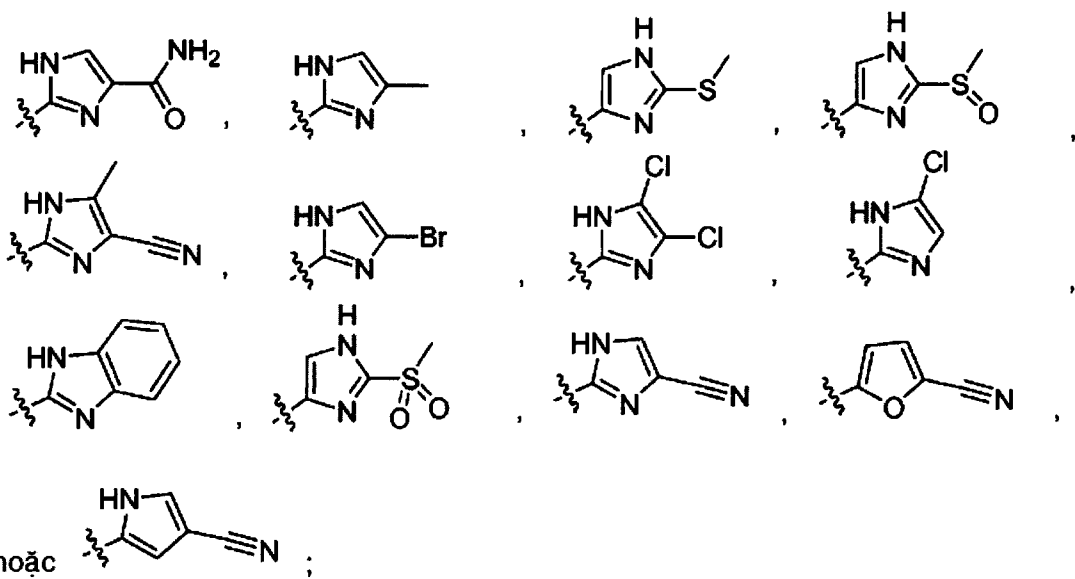
X là:



trong đó R^w là H, -C₍₁₋₄₎alkyl, -CO₂C₍₁₋₄₎alkyl, -CONH₂, -CONHC₍₁₋₄₎alkyl, -CON(C₍₁₋₄₎alkyl)₂, hoặc -COC₍₁₋₄₎alkyl.

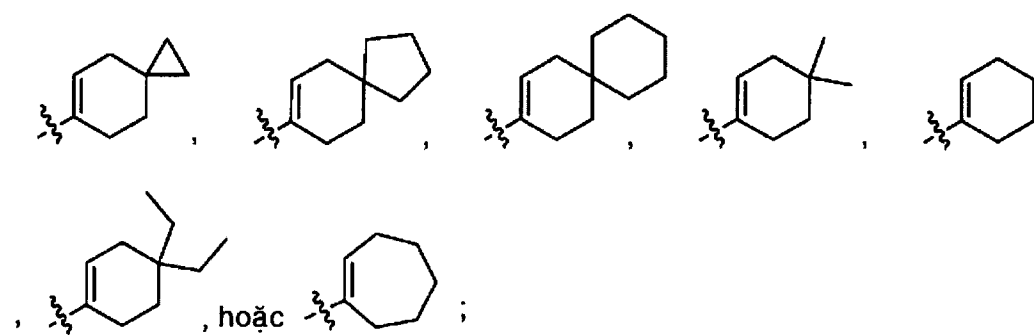
Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

W là

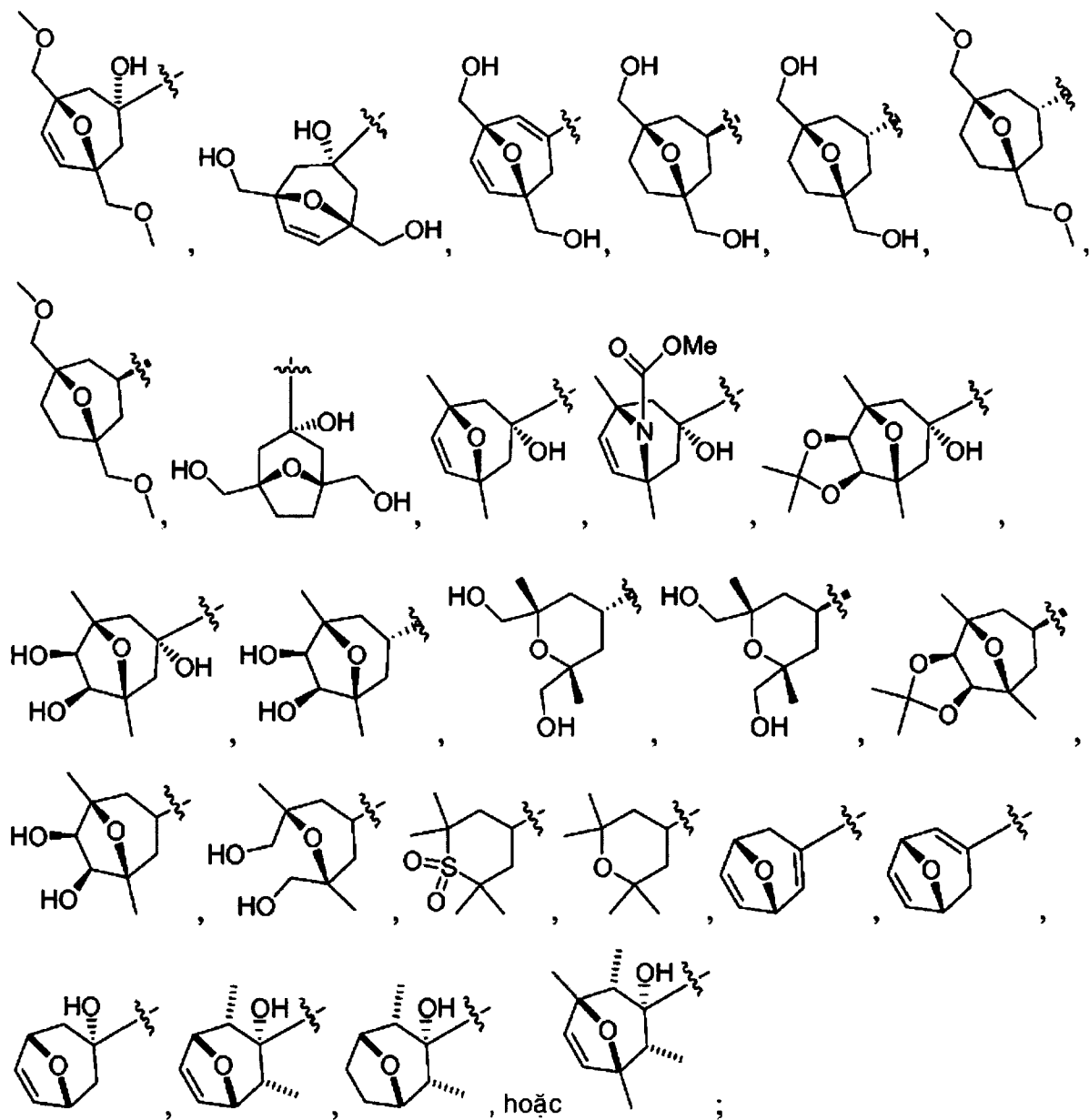


Z là H;

J là CH, hoặc N;

 R^2 là

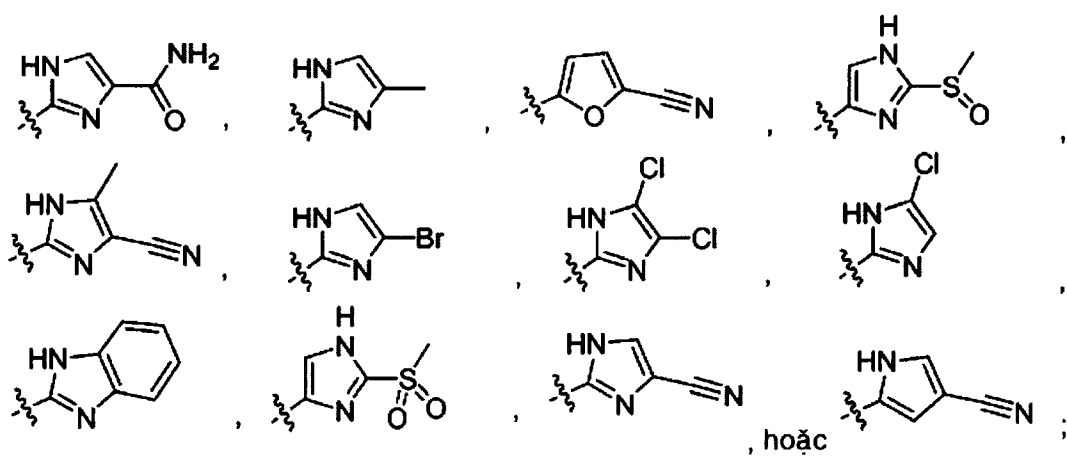
X là:



và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

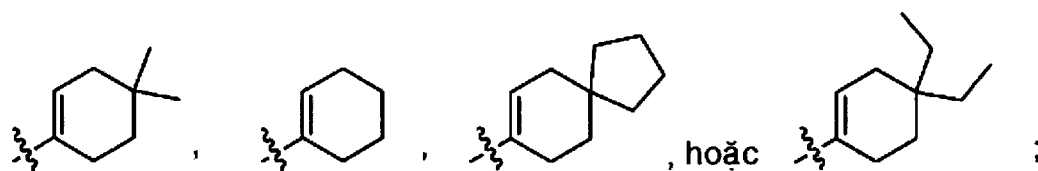
Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

W là

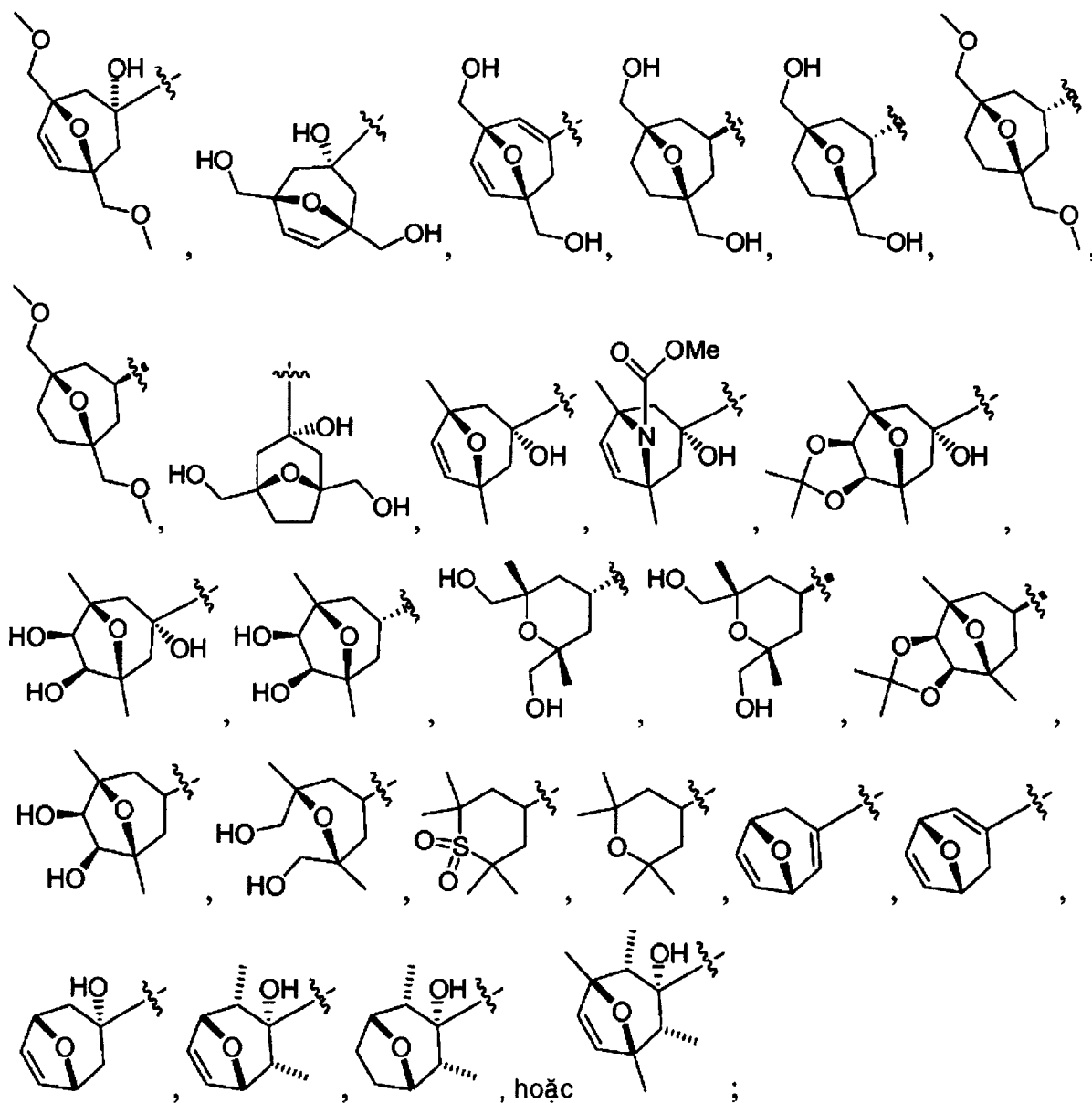


Z là H;

J là CH, hoặc N;

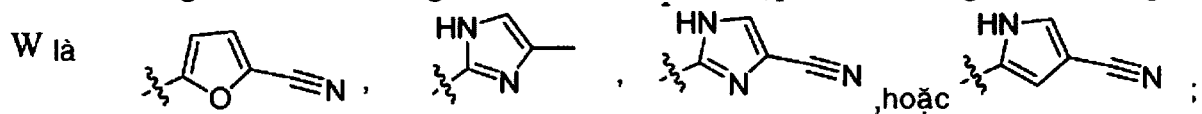
 R^2 là

X là:



và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

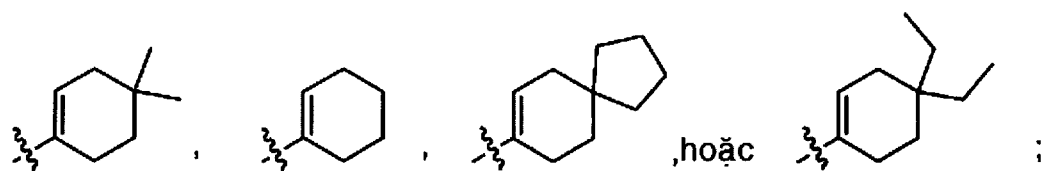
Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:



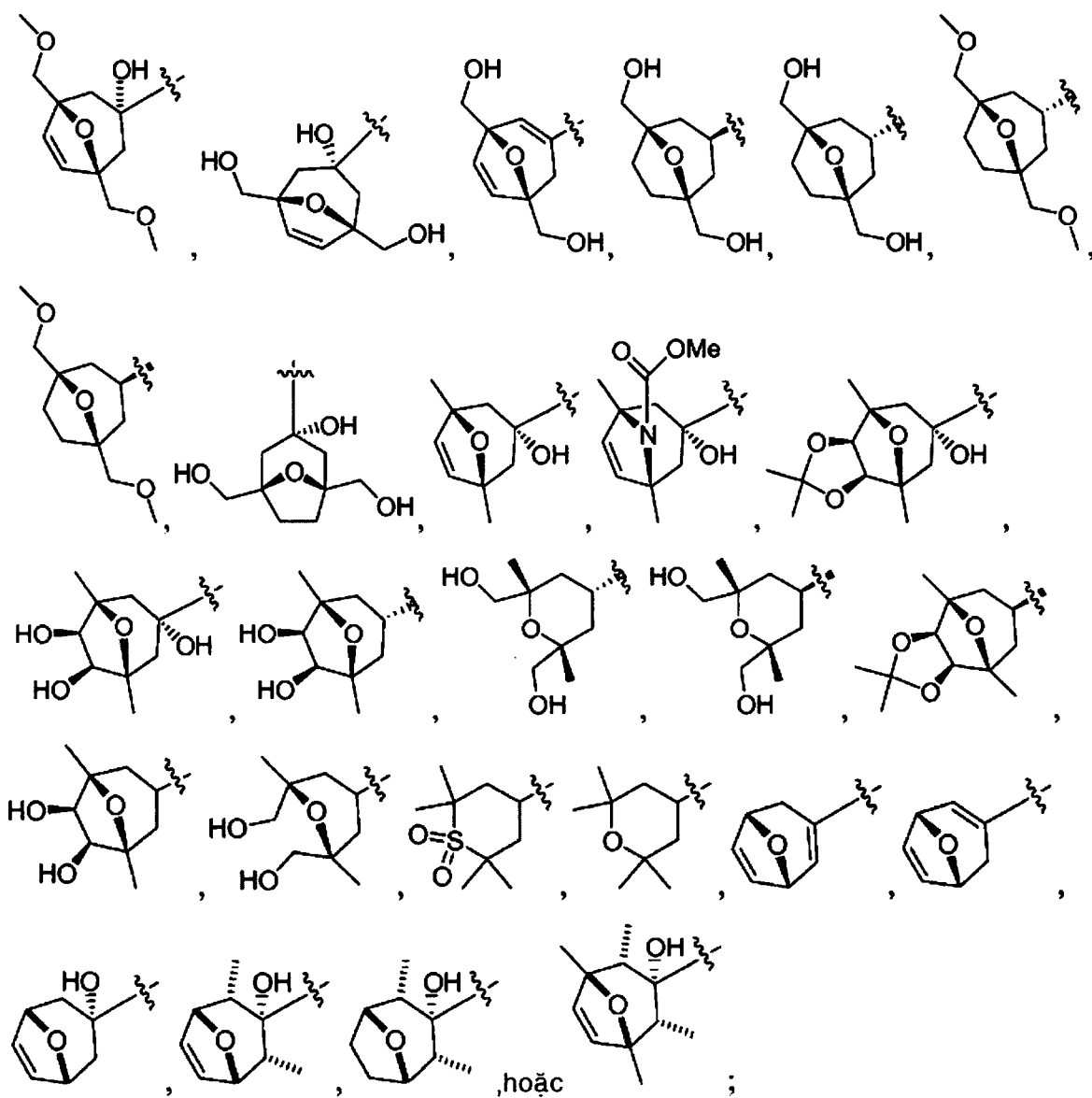
Z là H;

J là CH, hoặc N;

R^2 là

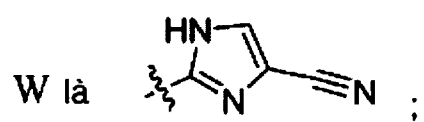


X là:



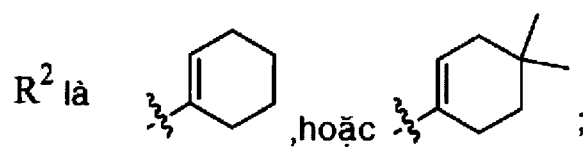
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

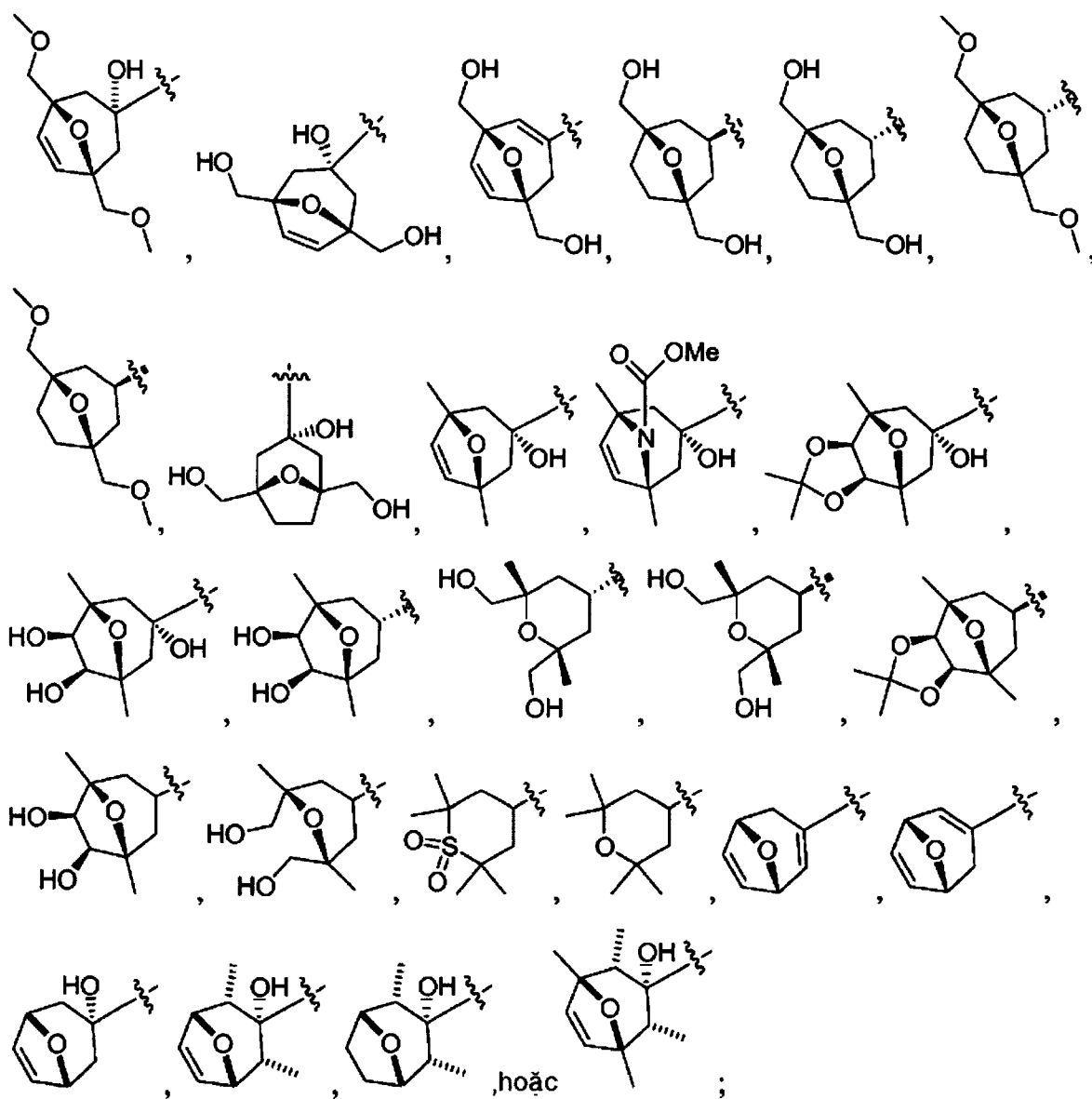


Z là H;

J là CH, hoặc N;

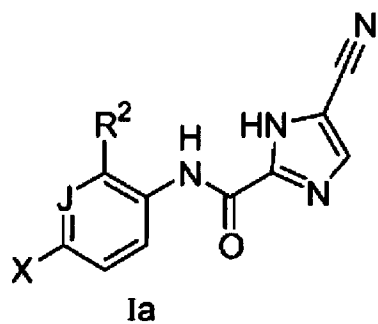


X là:

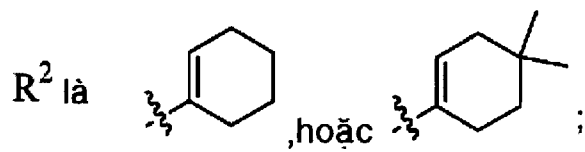


và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn biến và các muối được dụng của chúng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức Ia:

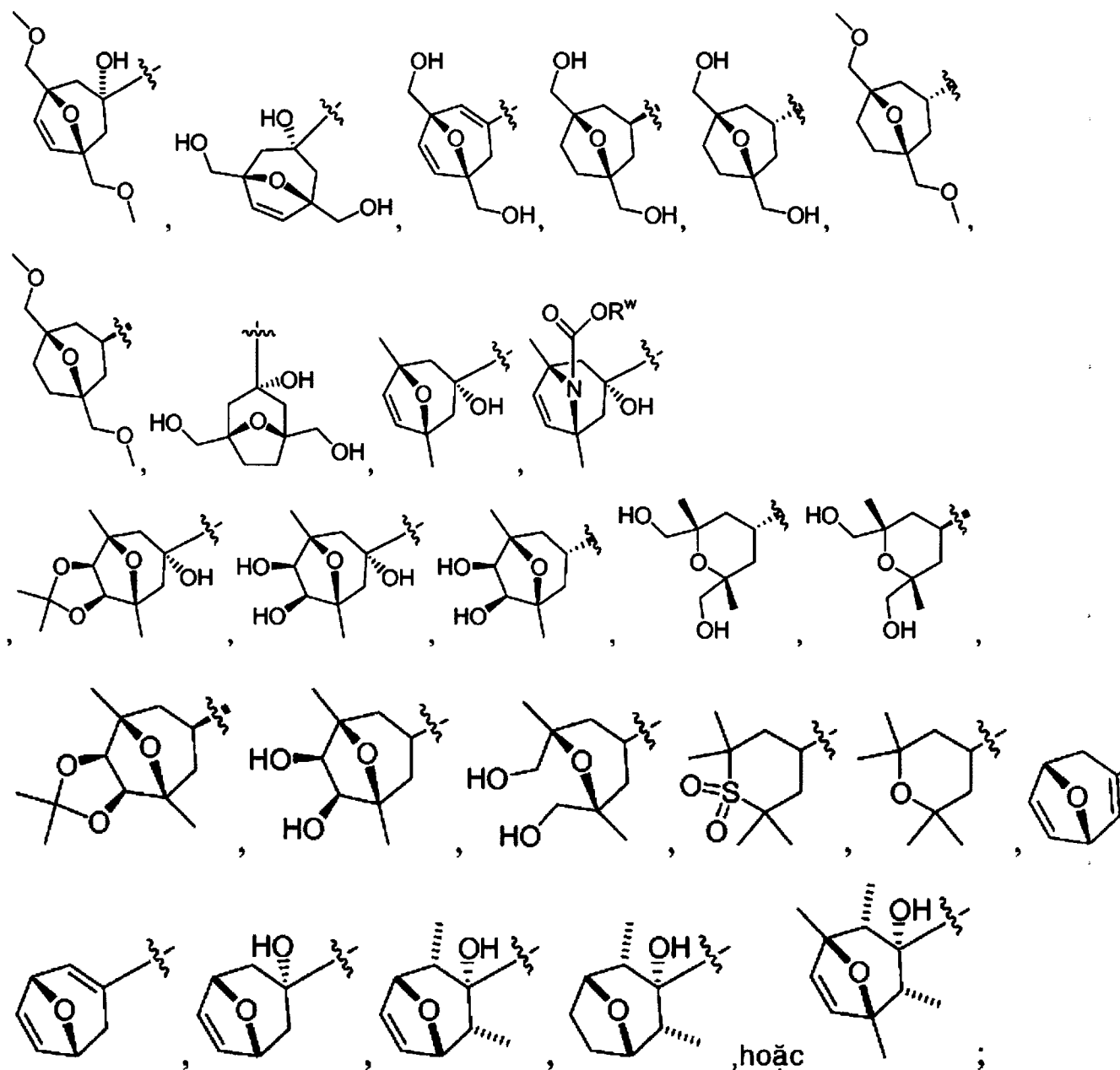


trong đó:



J là CH, hoặc N; và

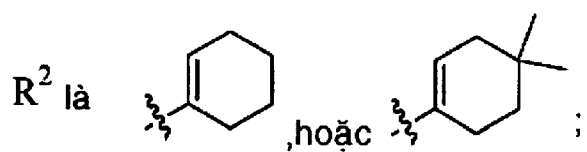
X là:



trong đó R^w là H, $-C_{(1-4)}alkyl$, $-CO_2C_{(1-4)}alkyl$, $-CONH_2$, $-CONHC_{(1-4)}alkyl$, $-CON(C_{(1-4)}alkyl)_2$, hoặc $-COC_{(1-4)}alkyl$;

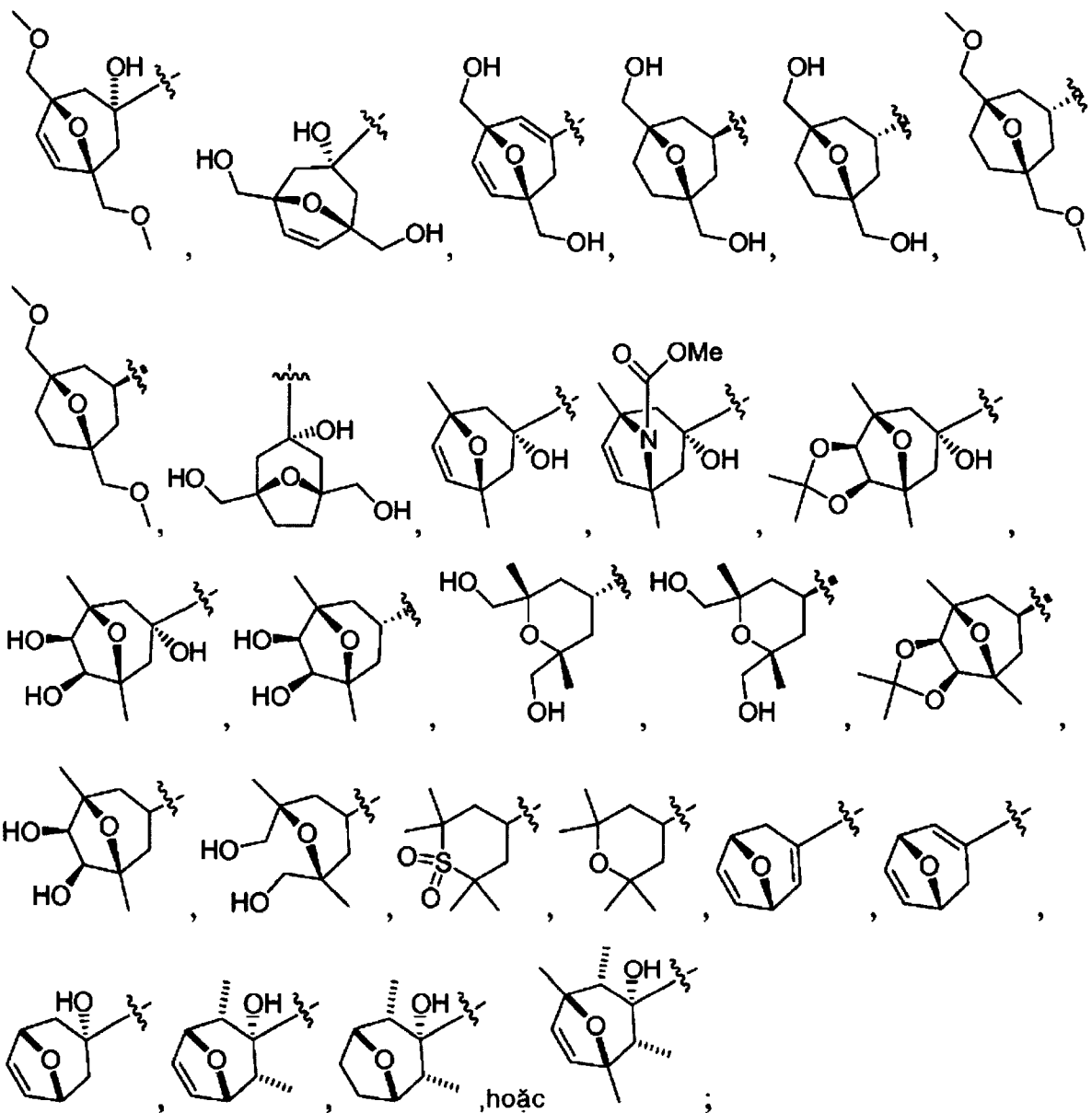
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn biến và các muối được dùng của chúng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất có công thức Ia trong đó:



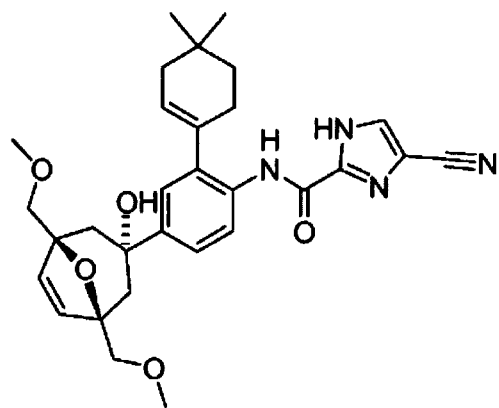
J là CH, hoặc N;

X là:

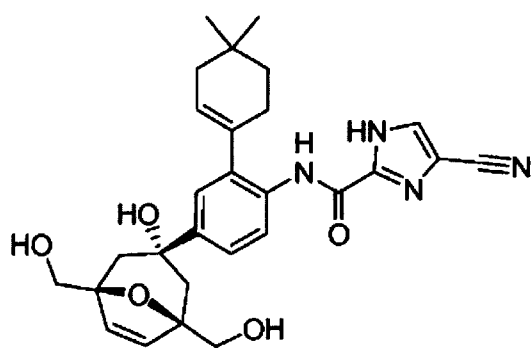


và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân lẫn biến và các muối dược dụng của chúng.

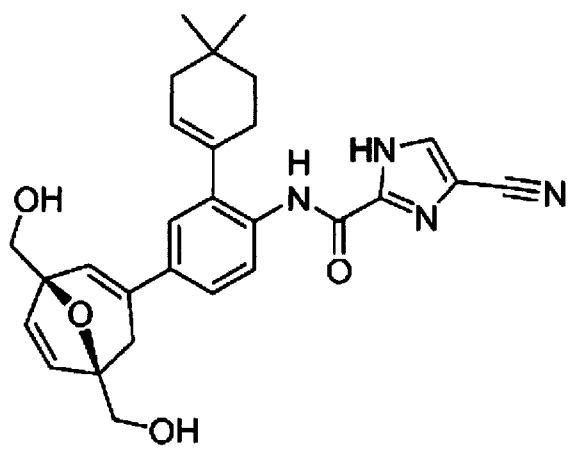
Phương án khác của sáng chế đề xuất đề xuất hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm:



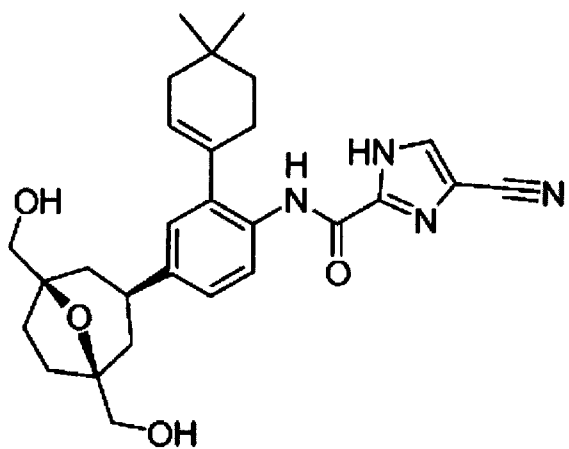
;



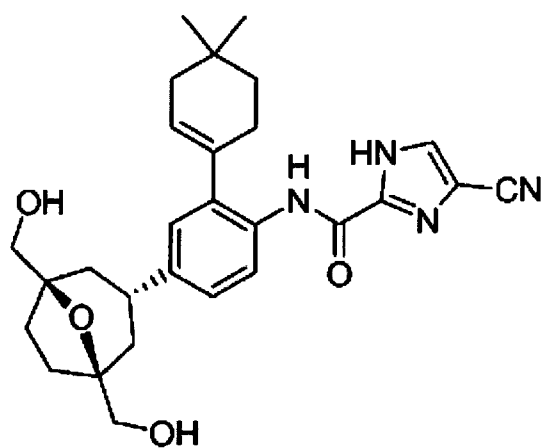
;



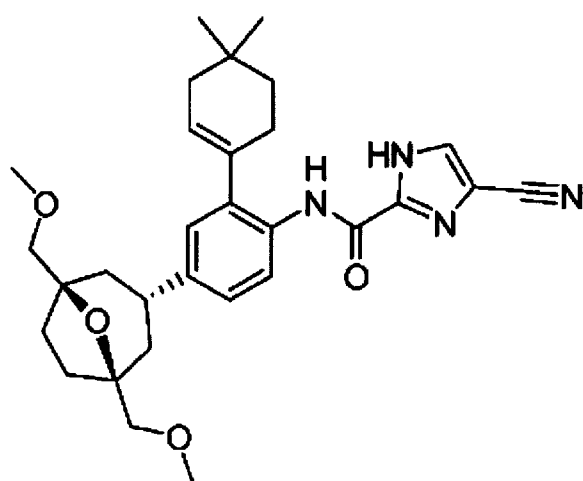
;



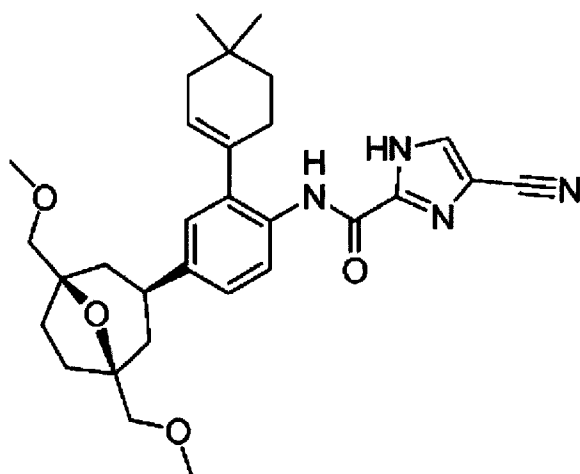
;



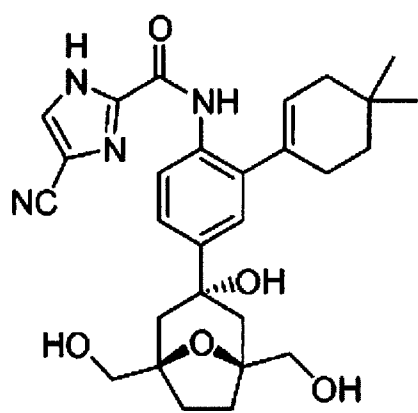
;



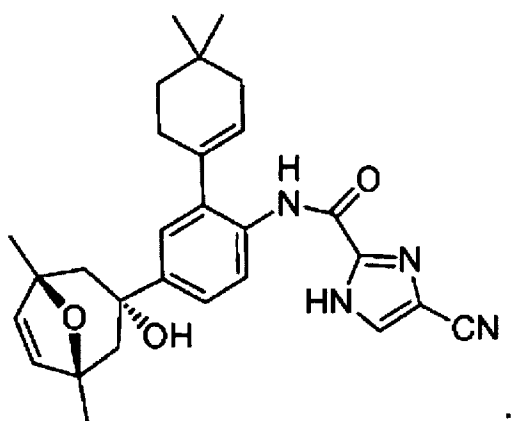
;



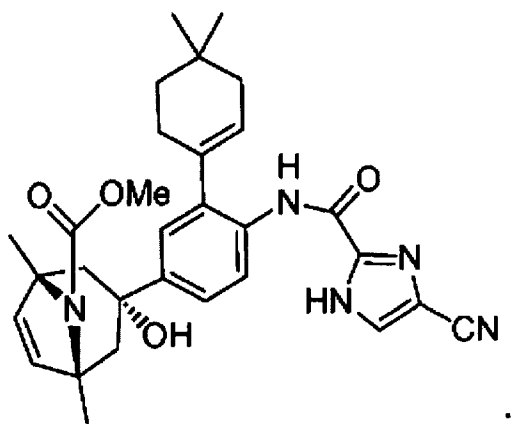
;



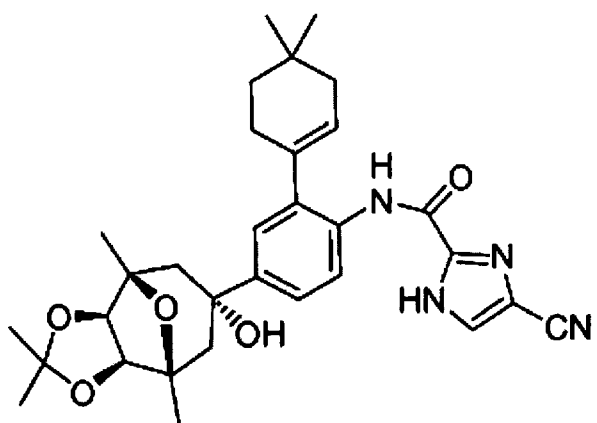
;



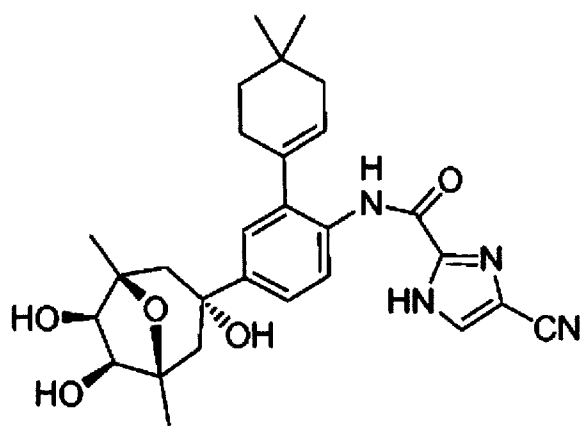
;



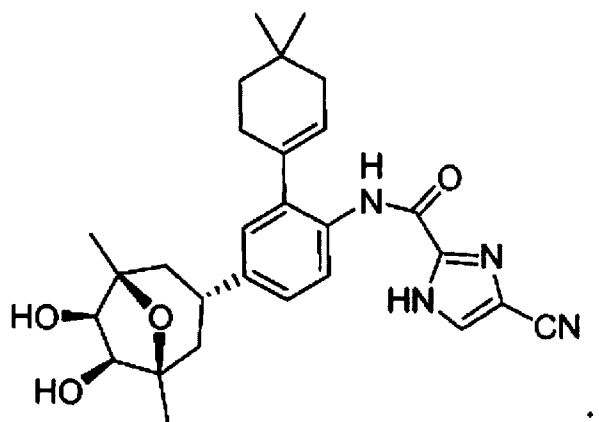
;



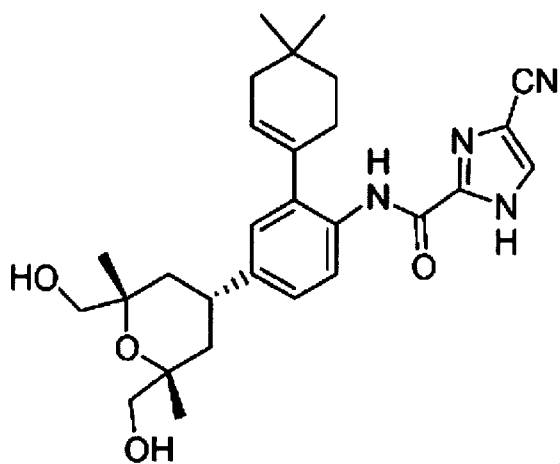
;



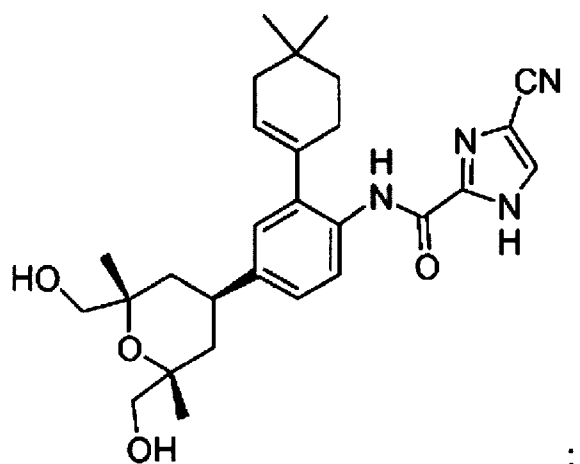
;



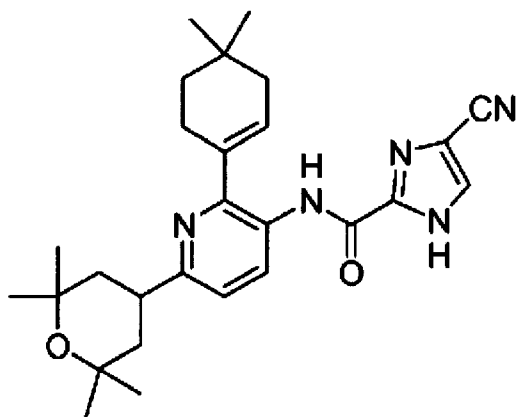
;



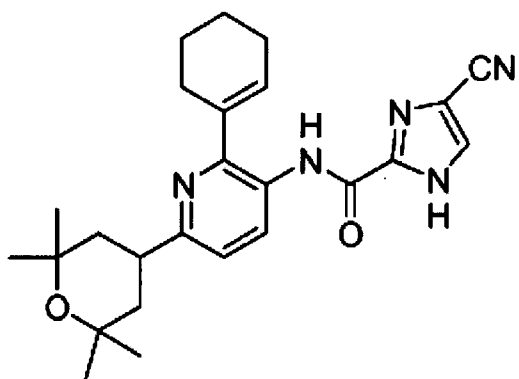
và



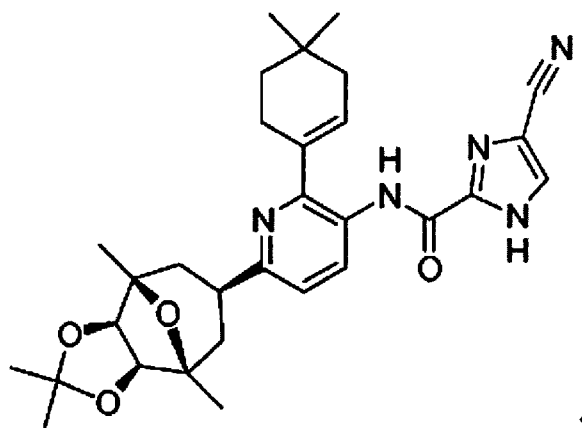
;



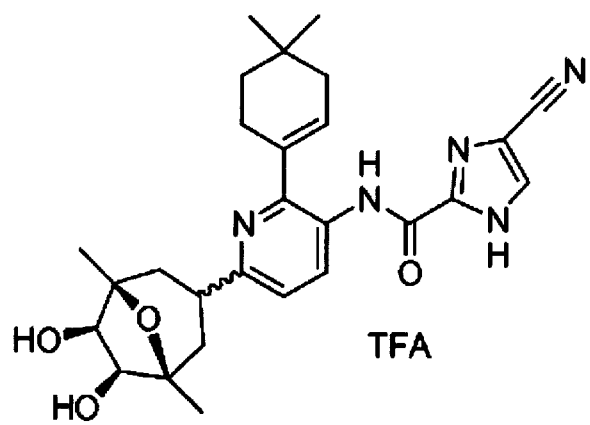
;



;

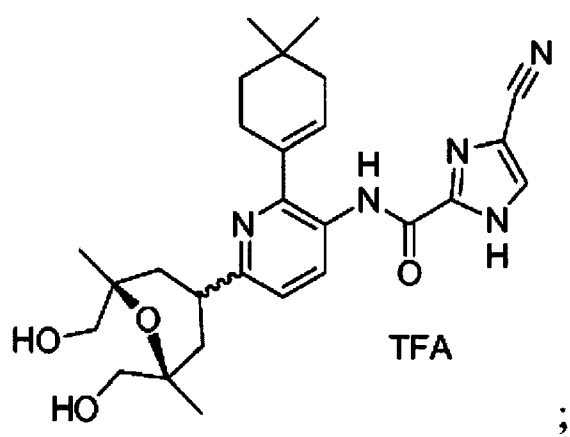
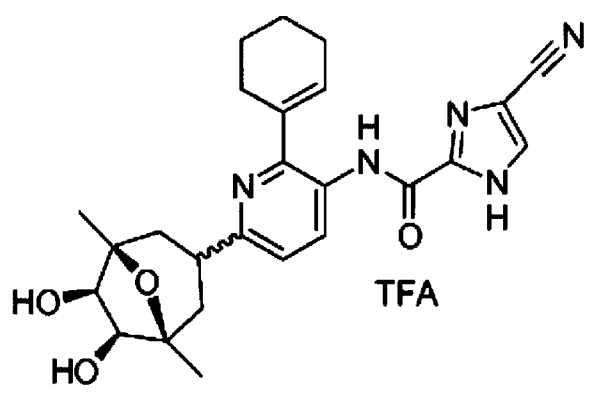


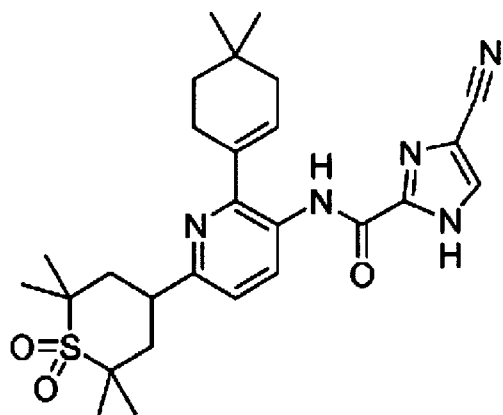
;



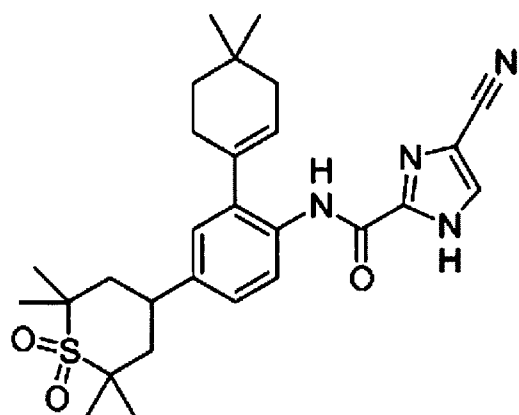
TFA

;

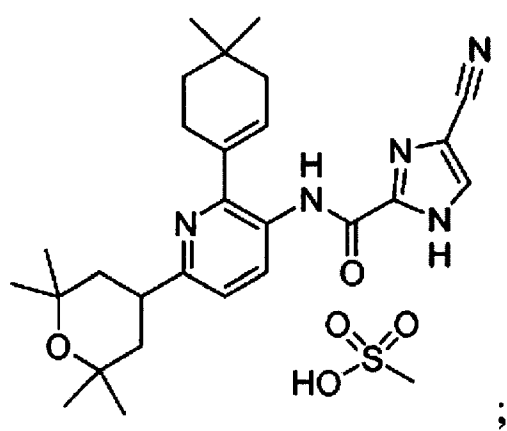
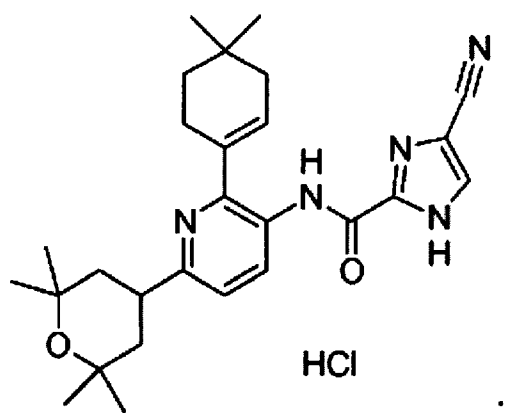


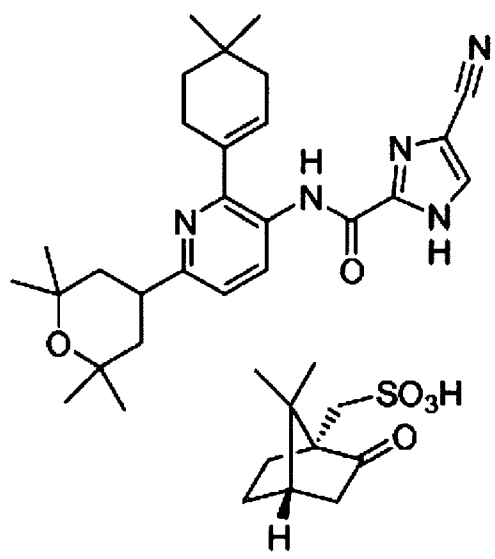


;

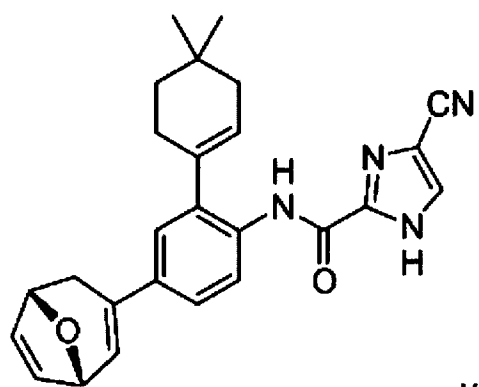


;

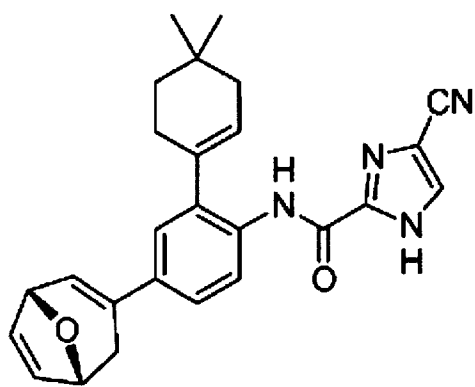




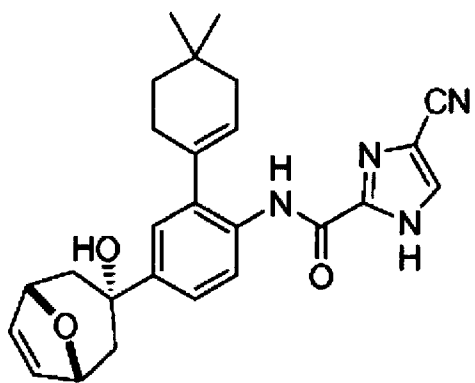
;



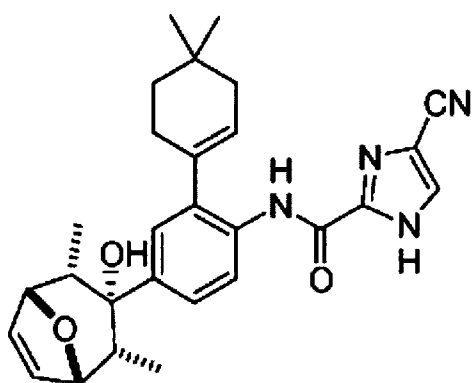
và



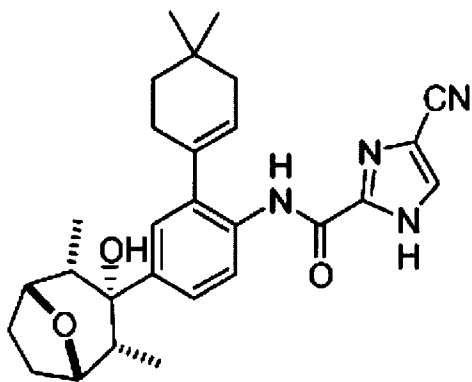
;



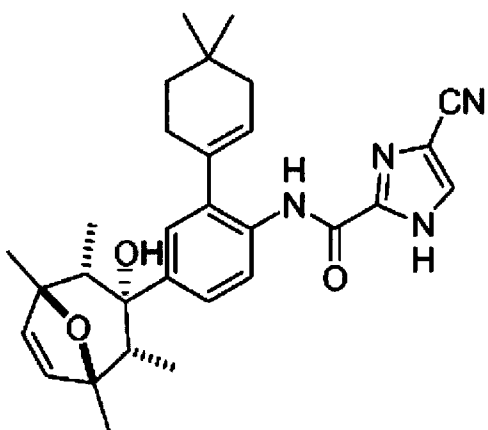
;



;



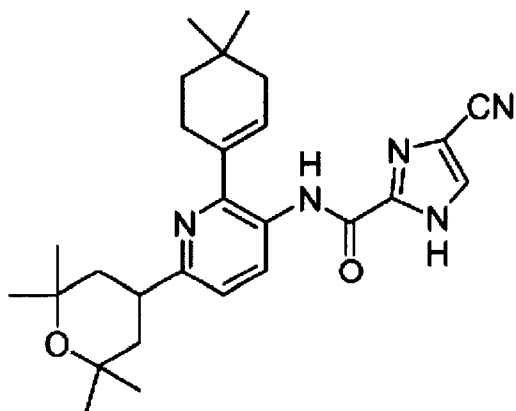
;



;

và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dụng của chúng.

Hợp chất tiêu biểu cho sáng chế là hợp chất có công thức:



; ;

và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dụng của chúng. Tốt hơn, nếu hợp chất này là được chọn từ nhóm bao gồm:

[2-xyclohex-1-enyl-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic;

muối hydroclorua của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic; muối axit metansulfonic của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic; và muối axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic.

Tốt nhất, nếu hợp chất này là muối hydroclorua của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất sản phẩm được sản xuất bằng quy trình bất kỳ được nêu trong các ví dụ từ 1 đến 30.

Phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm, chứa hợp chất có công thức I và chất mang dược dụng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm, chứa hợp chất có công thức Ia và chất mang dược dụng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm, chứa hợp chất được liệt kê trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này và chất mang dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh loãng xương, bệnh Paget, viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của bệnh viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacom tiêu xương, u tủy, và di căn khối u vào xương, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, bệnh sacoit, bệnh phổi tắc nghẽn xung huyết, bệnh xơ hóa phổi vô căn, hen suyễn, viêm tụy, nhiễm HIV, bệnh vảy nến, bệnh đái tháo đường, hiện tượng tạo mạch từ

mạch có sẵn liên quan đến khối u, thoái hóa mạch liên quan đến tuổi tác, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh tái phát hẹp, bệnh tâm thần phân liệt và bệnh sa sút trí tuệ Alzheimer, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng đau, trong đó có đau xương do di căn khối u gây ra hoặc viêm xương-khớp, hoặc đau thần kinh, đau viêm hoặc đau nội tạng ở động vật có vú, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, hoặc bệnh bạch cầu tế bào tua, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự di căn từ: ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, hoặc bệnh bạch cầu tế bào tua, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ toàn thân, viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của viêm khớp, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, xơ cứng rải rác, hoặc viêm màng mạch nhỏ, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của ít nhất một hợp chất có công thức I.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh loãng xương, bệnh Paget, viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacrom tiêu xương, u tủy, và di căn khối u vào xương, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử

dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột, hồng bộ phận ghép nhân tạo, bệnh saccoit, bệnh phổi tắc nghẽn xung huyết, xơ hóa phổi vô căn, bệnh hen suyễn, viêm tụy, nhiễm HIV, bệnh vảy nến, đái tháo đường, hiện tượng tạo mạch từ mạch có sẵn liên quan đến khối u, thoái hóa mạch liên quan đến tuổi tác, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh tái phát hẹp, bệnh tâm thần phân liệt và bệnh sa sút trí tuệ Alzheimer, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng đau, trong đó có đau xương do di căn khối u gây ra hoặc viêm xương-khớp, hoặc đau thần kinh, đau viêm hoặc đau nội tạng ở động vật có vú, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, hoặc bệnh bạch cầu tế bào tua, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự di căn từ: ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, hoặc bệnh bạch cầu tế bào tua, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm luput ban đỏ toàn thân, viêm đa khớp dạng thấp và các

dạng khác của viêm khớp, bệnh vảy nến, hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng rải rác, hoặc viêm màng mạch nhỏ, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh loãng xương, bệnh Paget, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacroiliac tiêu xương, u tủy, và sự di căn khối u vào xương, bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin kinaza ở động vật có vú bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I. Tyrosin kinaza được ưu tiên là c-fms.

Sáng chế được cho là bao gồm các dạng đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và đồng phân hỗn hợp của tất cả các hợp chất có công thức I cũng như các hỗn hợp triệt quang của chúng. Ngoài ra, một số hợp chất có công thức I và Ia có thể là tiền dược chất, tức là, các dẫn xuất của thuốc hoạt tính có khả năng phân tán cao hơn và giá trị trị liệu cao hơn so với chính thuốc hoạt tính đó. Các tiền dược chất được biến đổi thành thuốc hoạt tính bằng quy trình hóa học hoặc quy trình enzym *in vivo*.

I. Các định nghĩa

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ cả gốc mạch thẳng và gốc mạch nhánh có đến 12 nguyên tử carbon, tốt hơn là có đến 6 nguyên tử carbon, trừ khi có quy định khác, và bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, dextyl, undexyl và dodexyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ vòng no hoặc vòng không no một phần bao gồm từ 3 đến 8 nguyên tử carbon. Có đến bốn phần tử thế alkyl tùy ý có thể có mặt trên vòng này. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, 1,1-dimetyl xyclobutyl, 1,2,3-

trimethylxyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và 4,4-dimethyl xyclohexenyl.

Thuật ngữ “alkylamino” được dùng để chỉ amino có một phần tử thế alkyl, trong đó nhóm amino này là điểm gắn kết vào phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ vòng thơm một vòng có 5 đến 7 cạnh hoặc hệ vòng thơm hai vòng có 8 đến 10 cạnh, vòng bất kỳ trong số các vòng này có thể bao gồm từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh có thể tồn tại ở trạng thái oxy hóa bất kỳ cho phép. Các ví dụ bao gồm benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, furyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, thiazolyl và thienyl.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” được dùng để chỉ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tồn tại ở trạng thái oxy hóa cho phép.

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng để chỉ gốc mạch thẳng hoặc gốc mạch nhánh có đến 12 nguyên tử carbon, trừ khi có quy định khác, được liên kết vào nguyên tử oxy. Các ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy và butoxy.

Thuật ngữ “xycloalkenyl được thế-vòng xoắn” được dùng để chỉ cặp vòng xycloalkyl có chung một nguyên tử carbon và trong đó ít nhất một trong số các vòng

này là không no một phần, ví dụ: .

II. Công dụng điều trị

Các hợp chất có công thức I là các hợp chất tiêu biểu cho các chất ức chế hiệu nghiệm protein tyrosin kinaza, như c-fms, và có thể hữu dụng để phòng ngừa và điều trị các rối loạn bắt nguồn từ các tác động của những kinaza này.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế protein tyrosin kinaza bao gồm cho protein tyrosin kinaza tiếp xúc với một lượng chất ức chế hữu hiệu của hợp chất có công thức I. Tyrosin kinaza được ưu tiên là c-fms. Các hợp chất của sáng chế cũng là các chất ức chế hoạt tính của tyrosin kinaza FLT3. Theo một phương án ức chế protein

tyrosin kinaza , ít nhất một trong các hợp chất có công thức I được kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza đã biết.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, các protein tyrosin kinaza bị ức chế bởi các hợp chất có công thức I đều nằm trong tế bào, ở động vật có vú hoặc *in vitro*. Trong trường hợp của động vật có vú, kể cả người, lượng hữu hiệu điều trị của dạng được dụng của ít nhất một trong số các hợp chất có công thức I được cho sử dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị ung thư ở động vật có vú, kể cả người, bao gồm cho sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức I. Các bệnh ung thư tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, bệnh bạch cầu tủy sống cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, và bệnh bạch cầu tế bào tua. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị một số tổn thương tiền ung thư nhất định trong đó có xơ hóa tủy xương. Theo một phương án của sáng chế, lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I được cung cấp trong tổ hợp với lượng hữu hiệu của tác nhân hóa trị liệu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị và phòng ngừa sự di căn phát sinh từ ung thư bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, và bệnh bạch cầu tế bào tua.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh loãng xương, bệnh Paget, và các bệnh khác mà trong đó chứng tiêu xương làm trung gian gây bệnh trong đó có viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacrom tiêu xương, u tủy, và di căn khối u vào xương như thường xảy ra trong bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư ruột kết.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị chứng đau, cụ thể là đau xương do sự di căn khối u gây ra hoặc viêm xương-khớp, cũng như đau thần kinh, đau viêm và đau nội tạng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh tim mạch, bệnh viêm và bệnh tự miễn ở động vật có vú, kể cả người, bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu điều trị của dạng được dụng của ít nhất một trong các hợp chất có công thức I. Các ví dụ về các bệnh có thành tố viêm bao gồm bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, bệnh sáo, bệnh phổi tắc nghẽn xung huyết, bệnh xơ hóa phổi vô căn, bệnh hen suyễn, viêm tụy, nhiễm HIV, bệnh vẩy nến, bệnh đái tháo đường, hiện tượng tạo mạch từ mạch có sẵn liên quan đến khối u, bệnh thoái hóa mạch liên quan đến tuổi tác, bệnh vớng mạc do đái tháo đường, bệnh tái phát hẹp, bệnh tâm thần phân liệt hoặc bệnh sa sút trí tuệ Alzheimer. Những bệnh này có thể được điều trị một cách hiệu quả bằng các hợp chất của sáng chế. Các bệnh khác có thể được điều trị một cách hiệu quả bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, bệnh vữa xơ động mạch và bệnh phì đại tim.

Các bệnh tự miễn như lupus ban đỏ toàn thân, viêm đa khớp dạng thấp, và các dạng khác của viêm khớp, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng rải rác, hoặc bệnh viêm màng mạch nhỏ, cũng có thể được điều trị bằng các hợp chất của sáng chế.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là lượng được chất hoặc hợp chất hoạt tính mà có đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác, nó bao gồm làm thuyên giảm, phòng ngừa, điều trị, hoặc làm trì hoãn sự khởi phát hoặc sự tiến triển của các triệu chứng bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị.

Khi được sử dụng dưới dạng chất ức chế protein tyrosin kinaza, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu trong phạm vi liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 10g, tốt hơn là từ 0,5mg đến 5g, dưới dạng liều đơn hoặc liều hàng ngày được chia nhỏ. Liều dùng sẽ bị ảnh hưởng bởi các nhân tố như đường dùng thuốc, sức khỏe, cân nặng và tuổi tác của người nhận, tần suất điều trị và sự có mặt của những trị liệu đồng thời và những trị liệu không liên quan.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này cũng hiểu rõ rằng liều lượng hữu hiệu điều trị của các hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm của nó sẽ thay đổi tùy theo hiệu quả mong muốn. Do đó, liều lượng tối ưu được dùng có thể được các chuyên gia

trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng và sẽ thay đổi tùy theo hợp chất cụ thể được sử dụng, đường dùng thuốc, độ mạnh của chế phẩm, và sự biến chuyển của tình trạng bệnh. Ngoài ra, các nhân tố đi kèm với đối tượng cụ thể đang được điều trị, trong đó có chế độ ăn, cân nặng, tuổi tác của đối tượng và thời gian dùng thuốc, sẽ là căn cứ cho nhu cầu điều chỉnh liều lượng đến mức điều trị thích hợp. Vì vậy, các liều lượng trên đây là có tính chất minh họa cho trường hợp trung bình. Tất nhiên, có thể có những trường hợp riêng mà trong đó phạm vi liều dùng thấp hơn hoặc cao hơn được sử dụng, và khoảng liều dùng này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất có công thức I có thể được bào chế thành các dược phẩm bao gồm các chất mang dược dụng đã biết bất kỳ. Các chất mang tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, dung môi, môi trường phân tán, chất làm vỏ bao, chất kháng nấm và chất kháng khuẩn và chất đẳng trương. Các tá dược tiêu biểu mà cũng có thể là những hợp phần của chế phẩm bao gồm chất độn, chất kết dính, chất gây rã và chất làm trơn.

Các muối dược dụng của các hợp chất có công thức I bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn mà được tạo ra từ các bazơ hoặc các axit hữu cơ hoặc vô cơ. Các ví dụ về những muối cộng axit như vậy bao gồm axetat, adipat, benzoat, benzensulfonat, xitrat, camphorat, dodexylsulfat, hydroclorua, hydrobromua, lactat, maleat, metansulfonat, nitrat, oxalat, pivalat, propionat, suxinat, sulfat và tartrat. Các muối bazơ bao gồm các muối amoni, các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie, các muối với những bazơ hữu cơ như các muối dicyclohexylamino và những muối với các axit amin như arginin. Đồng thời, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được bậc bốn hóa bằng, ví dụ, các alkyl halogenua.

Các dược phẩm của sáng chế có thể được cho dùng bằng phương tiện bất kỳ mà thực hiện được mục đích đã được dự định của chúng. Các ví dụ bao gồm việc cho dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, qua da, qua đường miệng hoặc đường mắt. Theo cách xen kẽ hoặc đồng thời, có thể cho dùng thuốc qua đường miệng. Những chế phẩm thích hợp cho phương thức dùng

ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch nước chứa các hợp chất hoạt tính ở dạng tan trong nước, ví dụ, muối tan trong nước, các dung dịch axit, các dung dịch kiềm, các dung dịch dextroza-nước, các dung dịch carbohydrat đẳng trương và các phức chất thành phần lồng nhau cyclodextrin.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm bao gồm việc trộn chất mang dược dụng với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm các dược phẩm được sản xuất bằng cách trộn chất mang dược dụng với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” là có ý bao hàm sản phẩm chứa thành phần cụ thể theo lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ mà đem lại kết quả, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ các sự kết hợp những thành phần cụ thể theo lượng cụ thể.

Các dạng đa hình và các solvat

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc dạng tinh thể vô định hình và những dạng như vậy đều thuộc phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất có thể tạo solvat, ví dụ, với nước (tức là, các hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “solvat” có nghĩa là sự kết hợp vật lý của các hợp chất của sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này liên quan đến các mức liên kết cộng hóa trị và liên kết ion khác nhau, kể cả liên kết hydro. Trong trường hợp nhất định, solvat có khả năng phân lập, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được hợp nhất vào mạng tinh thể của chất rắn dạng tinh thể. Thuật ngữ “solvat” là có ý bao hàm cả các solvat có thể phân lập và pha-dung dịch. Các ví dụ không hạn chế về những solvat thích hợp bao gồm etanolat, metanolat và các chất tương tự.

Dự định rằng, sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó các solvat của các hợp chất của sáng chế. Vì vậy, trong những phương pháp điều trị của sáng chế, thuật ngữ “cho dùng” sẽ bao hàm phương tiện để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa hội chứng, rối loạn hoặc bệnh được mô tả ở đây bằng các hợp chất của sáng chế hoặc solvat của chúng, những chất này rõ ràng là nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế mặc dầu không được bộc lộ một cách cụ thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong các ví dụ, công thức I, hoặc công thức Ia dùng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh gắn liền với mức sản xuất c-FMS cao.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh loãng xương, bệnh Paget, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của viêm khớp, viêm xương-khớp, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, sacrom tiêu xương, u tủy, và di căn khối u vào xương.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh luput ban đỏ toàn thân, viêm đa khớp dạng thấp và các dạng khác của bệnh viêm khớp, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng rải rác, hoặc bệnh viêm màng mạch nhỏ.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm ruột, hỏng bộ phận ghép nhân tạo, bệnh sacoit, bệnh phổi tắc nghẽn xung huyết, xơ hóa phổi vô căn, hen suyễn, viêm tụy, bệnh nhiễm HIV, bệnh vẩy nến, bệnh đái tháo đường, hiện tượng tạo mạch từ mạch có sẵn liên quan đến khối u, thoái hóa mạch liên quan đến tuổi tác, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh tái phát hẹp, bệnh tâm thần phân liệt và bệnh sa sút trí tuệ Alzheimer.

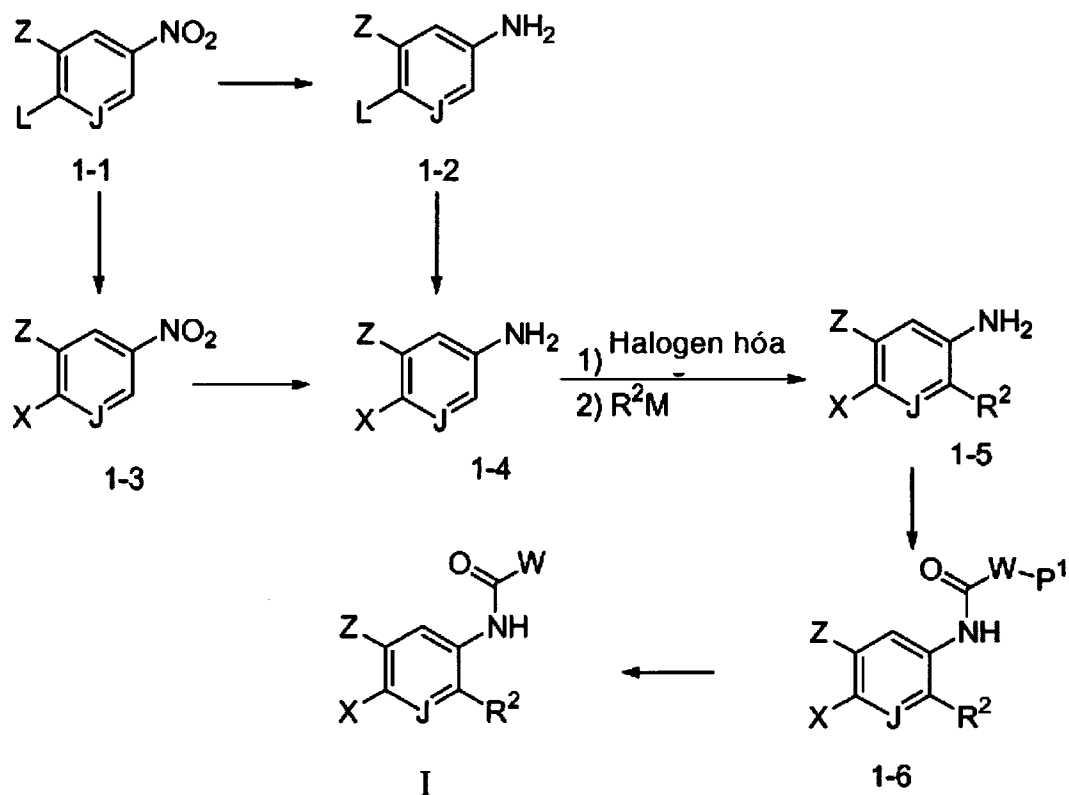
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị chứng đau, trong đó có đau xương do di căn khối u gây ra hoặc viêm xương-khớp, hoặc đau thần kinh, đau viêm hoặc đau nội tạng ở động vật có vú.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo các ví dụ, có công thức I, hoặc công thức Ia được dùng để bào chế thuốc điều trị ung thư buồng trứng, ung

thư tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư dạ dày, hoặc bệnh bạch cầu tế bào tua.

Phương pháp điều chế

Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 minh họa phương pháp chung để điều chế hợp chất có công thức I. Nhằm minh họa phương pháp nêu trong sơ đồ này, các chất phản ứng và các điều kiện dùng cho các hợp chất mà trong đó J là CH là được xác định. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng nếu J là N, thì các sự cải biến nhỏ đối với điều kiện phản ứng và các chất phản ứng ưu tiên có thể có hoặc có thể không cần.

Có thể thu được các hợp chất có công thức 1-3 từ các hợp chất nitro có công thức 1-1 trong đó L là nhóm rời chuyển hoặc nhóm phản ứng như halogen, trialkyl thiếc, dihydroxyboron, dialkoxyboron, hoặc alkylsulfonyloxy được polyflo hóa bằng phản ứng liên hợp được xúc tác bằng kim loại với thành phần liên hợp thích hợp để

đưa X vào. Thành phần liên hợp thích hợp là: các este alkylsulfonat được polyflo hóa của các enol khi L là trialkyl thiếc, dihydroxyboron, hoặc dialkoxyboron; và este xycloalkenyl boronat và các axit boronic khi L là brom, iot, hoặc alkylsulfonyloxy được polyflo hóa. Phương pháp liên hợp được ưu tiên là phản ứng Suzuki-Miyaura (để tham khảo, xem: N. Miyaura và A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki trong "Metal-Catalyzed Coupling Reactions," F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) về các hợp chất có công thức 1-1 khi L là brom hoặc iot. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho phản ứng Suzuki-Miyaura là chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$), nước bazơ như dung dịch nước Na_2CO_3 , và dung môi thích hợp như toluen, etanol, 1,4-dioxan, dimetoxyetan (DME), hoặc DMF. Quy trình tổng hợp các thành phần liên hợp là được mô tả trong các sơ đồ sau đây.

Có thể thu được các amin có công thức 1-4 từ những hợp chất nitro có công thức 1-3 bằng cách khử có sử dụng phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn (xem *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Các điều kiện ưu tiên là sự hydro hóa xúc tác có sử dụng chất xúc tác paladi trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol. Nếu X chứa alken, thì nó sẽ bị khử thành alkan. Đối với những hợp chất mà trong đó X chứa alken được giữ lại trong hợp chất cuối, thì các phản ứng khử nitơ có thể được thực hiện một cách chọn lọc bằng cách sử dụng sắt hoặc kẽm trong dung môi thích hợp như axit axetic, hoặc bằng cách sử dụng sắt và amoni clorua trong etanol và nước.

Theo cách khác, có thể thu được các hợp chất có công thức 1-4 từ những amin có công thức 1-2 bằng phương pháp thay thế L bằng X được mô tả trên đây. Đối với các hợp chất có công thức 1-4 trong đó X chứa alken, thì nó có thể bị khử thành alkan bằng phương pháp được mô tả trên đây nếu muốn. Các hợp chất có công thức 1-2 mà không có bán trên thị trường thì có thể thu được từ các hợp chất có công thức 1-1 bằng phương pháp khử nitro có sử dụng sắt hoặc kẽm trong dung môi thích hợp như axit axetic, hoặc bằng cách sử dụng sắt và amoni clorua trong etanol và nước.

Có thể thu được các hợp chất có công thức 1-5 bằng cách ortho-halogen hóa, tốt hơn, nếu là brom hóa các hợp chất amino có công thức 1-4, sau đó là, phản ứng liên hợp được xúc tác bằng kim loại với các axit boronic hoặc các este boronat (phản ứng Suzuki-Miyaura, trong đó R^2M là $R^2B(OH)_2$ hoặc este boronic, xem các phần tham khảo trên đây) hoặc các chất phản ứng thiếc (phản ứng Stille, trong đó R^2M là $R^2Sn(alkyl)_3$, xem J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25: 508-524 (1986)) trên hợp chất halo trung gian. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho quá trình brom hóa hợp chất có công thức 1-4 là N-bromosuxinimit (NBS) trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit (DMF), tetraclometan hoặc tốt hơn, nếu là diclometan (DCM) hoặc axetonitril. Phản ứng liên hợp được xúc tác bởi kim loại, tốt hơn là phản ứng Suzuki-Miyaura, sau đó, có thể được thực hiện theo phương pháp tiêu chuẩn như được mô tả và được viện dẫn trên đây.

Có thể thu được các hợp chất có công thức 1-6 từ những hợp chất có công thức 1-5 bằng cách cho nhóm amino này phản ứng với axit dị vòng P^1 -WCOOH (hoặc muối tương ứng của nó P^1 -WCOOM², trong đó M² là Li, Na hoặc K) trong đó P^1 là nhóm bảo vệ tùy ý (ví dụ, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM) như khi W là imidazol, triazol, pyrol, hoặc benzimidazol) hoặc trong đó P^1 là không có mặt như khi W là furan. (Về danh sách các nhóm bảo vệ thích hợp dùng cho W, xem Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley và Sons, Inc., NY (1991)). Có thể thực hiện phản ứng liên hợp theo các quy trình tiêu chuẩn để tạo ra liên kết amit (xem tổng quan, xem: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) hoặc bằng phản ứng với các clorua axit P^1 -WCOCl hoặc các este được hoạt hóa P^1 -WCO₂R^q (trong đó R^q là nhóm rời chuyển như pentaflorophenyl hoặc N-suxinimit) để tạo các hợp chất có công thức 1-6. Những điều kiện phản ứng ưu tiên dùng cho phản ứng liên hợp với P^1 -WCOOH hoặc P^1 -WCOOM² là: khi W là furan (nhóm bảo vệ tùy ý P^1 không có mặt), oxalyl clorua trong diclometan (DCM) với DMF trong vai trò là chất xúc tác để tạo clorua axit WCOCl và sau đó, phản ứng liên hợp với sự có mặt của một trialkylamin như *N,N*-diisopropyletylamin (DIEA); khi W là pyrol (nhóm bảo vệ tùy ý P^1 không có mặt), 1-

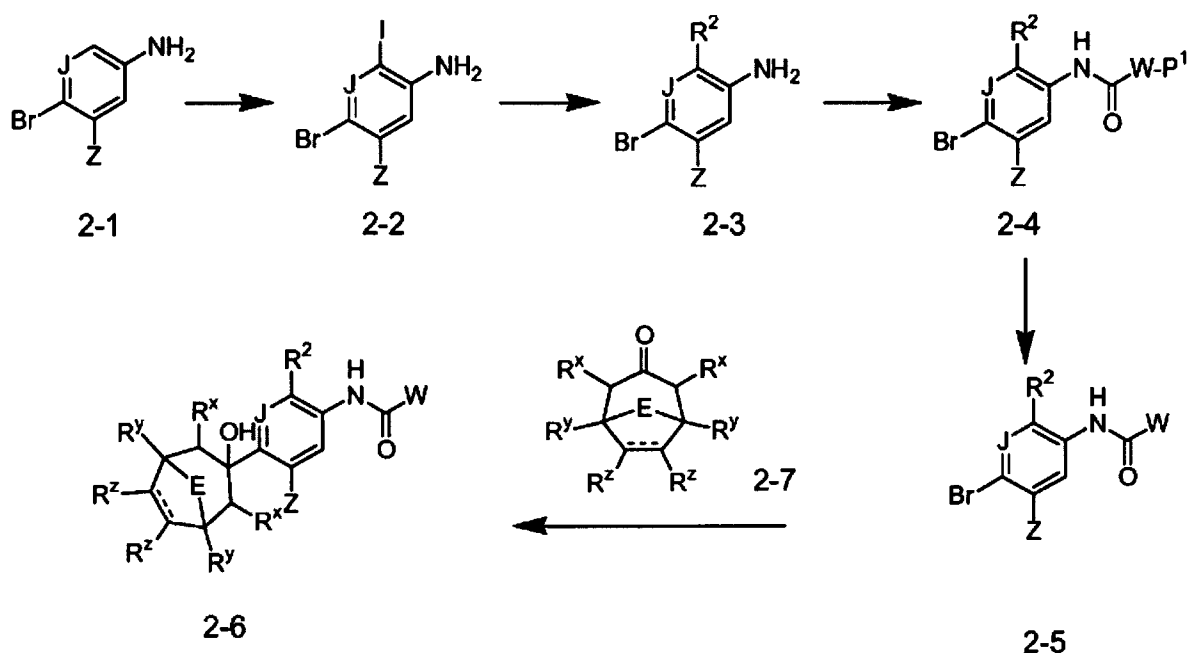
(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) và 1-hydroxybenzotriazole (HOBt); và khi W là imidazole, triazole, pyrrole hoặc benzimidazole (P^1 tùy ý có mặt) thì các điều kiện ưu tiên là bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP) và DIEA trong dung môi như DCM hoặc DMF.

Khi W trong các hợp chất có công thức 1-6 chứa nhóm bảo vệ tùy ý P^1 như được đề cập trên đây, thì nó có thể bị loại ra ở thời điểm này để thu được các hợp chất có công thức I. Ví dụ, khi W là imidazole được bảo vệ trên nitơ bằng nhóm SEM, thì nhóm SEM này có thể bị loại ra bằng các chất phản ứng có tính axit như axit trifluoroacetic (TFA) hoặc bằng các nguồn florua như tetrabutylammonium florua (TBAF) (xem Greene và Wuts, trên đây). Nếu các hợp chất có công thức 1-6 không chứa nhóm bảo vệ, thì chúng cũng là những hợp chất có công thức I

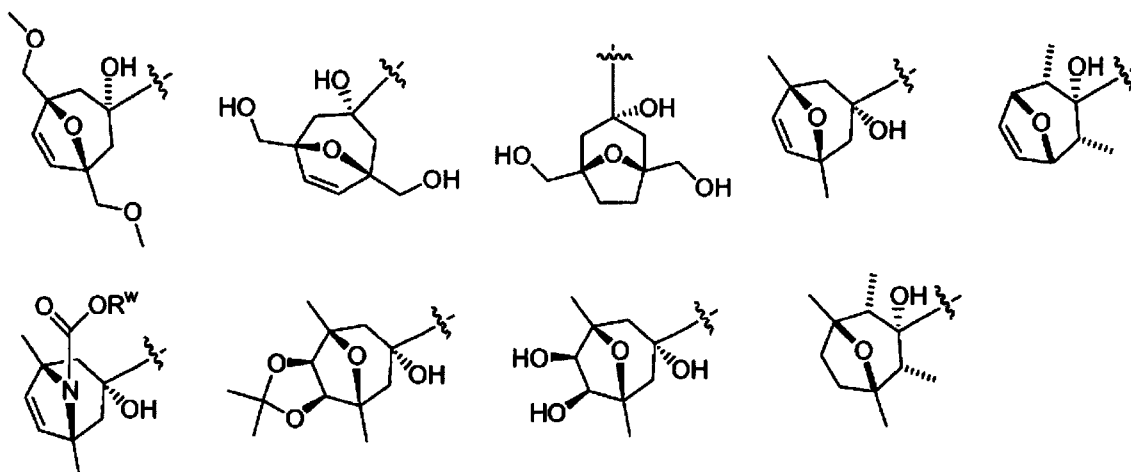
Cuối cùng, cần phải hiểu rằng các hợp chất có công thức I có thể được tiếp tục dẫn xuất hóa. Các ví dụ về sự tạo dẫn xuất này, bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở: nếu các hợp chất có công thức I chứa nhóm cyano, thì nhóm này có thể được thủy phân thành amit hoặc axit dưới điều kiện bazơ hoặc axit; nếu các hợp chất có công thức I chứa este, thì este này có thể được thủy phân thành axit, và axit này có thể được chuyển hóa thành amit bằng phương pháp được mô tả trên đây đối với việc tạo liên kết amit. Các axit có thể được khử thành rượu. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho việc khử axit carboxylic với sự có mặt của nhóm cyano bao gồm natri borohydride và ethyl chloroformate trong THF. Các olefin có thể được khử bằng cách hydro hóa xúc tác. Các olefin cũng có thể được dihydroxyl hóa để thu được các diol bằng cách sử dụng một số phương pháp trong đó có phản ứng với N-methylmorpholine N-oxide được xúc tác bởi osmium tetroxide (để tham khảo, xem: Sundermeier, U., Doeblner, C. và Beller, M., *Modern Oxidation Methods*, Baerckvall, J. (Ed.), 1-20, Wiley-Verlag (2004) Weinheim, Germany (2004), và, Beller, M. and Sharpless, K. B., *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Cornils, B. và Herrmann, W. A. (Eds.), 2, 1009-1024, VCH, Weinheim, Germany (1996)). Nếu các hợp chất có công thức I chứa sulfua, cả ở dạng vòng hoặc không vòng, thì sulfua có thể được oxy hóa tiếp thành sulfon hoặc sulfoxide tương ứng. Có thể thu được các sulfoxide bằng cách

oxy hóa có sử dụng chất oxy hóa thích hợp như một đương lượng của axit *meta*-cloperbenzoic (MCPBA) hoặc bằng cách xử lý bằng NaIO_4 (xem, ví dụ, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)) và có thể thu được các sulfon bằng cách sử dụng hai đương lượng của MCPBA hoặc bằng cách xử lý bằng 4-metylmorpholin N-oxit và osmi tetroxit làm xúc tác (xem, ví dụ, WO 01/47919). Đồng thời, cả các sulfoxit và các sulfon đều có thể điều chế được bằng cách sử dụng lần lượt một đương lượng và hai đương lượng H_2O_2 , với sự có mặt của titan (IV) isopropoxit (xem, ví dụ, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002)).

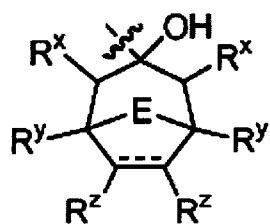
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 mô tả quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó X là:



Với mục đích minh họa phương pháp điều chế, các điều kiện và các chất phản ứng được định nghĩa trong sơ đồ này đối với các chất tác dụng trong đó X là



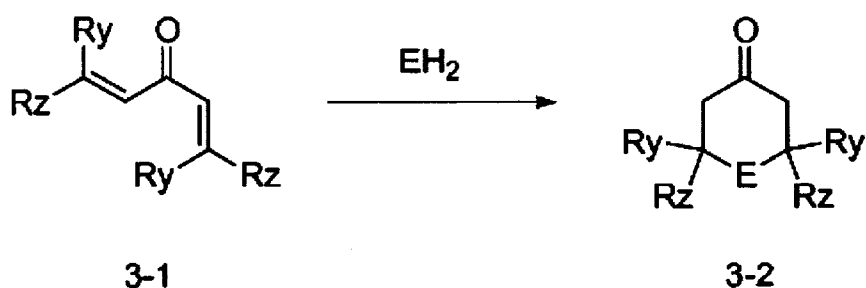
; E là O, hoặc NCO_2R^w ; R^x là H, hoặc Me; R^y là H, hoặc CH_2R^v

trong đó R^v là H, OMe hoặc OPG trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp mà ổn định dưới các điều kiện biến đổi của sơ đồ này và có thể bị loại ra sau đó để lộ ra R^v là OH; và R^z là H hoặc OH trong đó hai nhóm OH có thể được bảo vệ một cách thích hợp bằng nhóm bảo vệ silyl hoặc ketal thích hợp mà có thể hoặc bị loại bỏ hoặc được giữ lại trong sản phẩm cuối. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng tính chất hóa học là áp dụng được cho tất cả X, R^x , R^y , và R^z được viện dẫn trên đây và có thể được sử dụng với việc có các cải biến nhỏ đối với các điều kiện và các chất phản ứng.

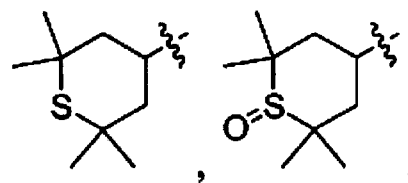
Nguyên liệu ban đầu có công thức 2-1 là được chuyển hóa thành hợp chất iot hóa có công thức 2-2 bằng phản ứng với I_2 , hoặc NIS hoặc tốt hơn, nếu bằng $\text{I}_2/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ trong dung môi thích hợp như rượu metyl, rượu isopropyl hoặc tốt hơn, nếu là rượu etyl. Các hợp chất có công thức 2-3 trong đó R^2 là xycloalkenyl và xycloalkyl thì có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-2 bằng phản ứng liên hợp được xúc tác bằng

kim loại chọn lọc với các axit boronic hoặc các este boronat như được mô tả trong sơ đồ 1. Sau đó, nhóm amino trong các hợp chất có công thức 2-3 có thể được cho liên hợp với axit dị vòng P¹-WCOOH để tạo các hợp chất có công thức 2-4 như được mô tả trong sơ đồ 1. Nếu W trong các hợp chất có công thức 2-4 chứa nhóm bảo vệ tùy ý P¹, thì nhóm bảo vệ này có thể bị loại ra ở thời điểm này như được mô tả trong sơ đồ 1 để thu được hợp chất có công thức 2-5. Cuối cùng, hợp chất brom có công thức 2-5 được chuyển hóa thành rượu có công thức 2-6 bằng quá trình ban đầu khử proton đối với các proton axit bằng bazơ thích hợp, như isopropylmagie clorua (i-PrMgCl) trong dung môi như etyl ete, DME hoặc tốt hơn, nếu là THF, sau đó là, phản ứng trao đổi lithi-halogen với chất phản ứng lithi thích hợp như n-butyllithi, sec-butyllithi hoặc tốt hơn, là tert-butyllithi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ - 100°C đến - 40°C, tốt hơn, nếu là - 78°C, và sau đó, bẫy bắt hợp chất trung gian lithi hữu cơ bằng keton thích hợp có công thức 2-7. Việc tổng hợp các keton có công thức 2-7 được mô tả trong các sơ đồ 6 và 7. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các hợp chất của sáng chế có thể được cải biến thêm ở thời điểm này. Ví dụ, nếu hợp chất 2-6 có nhóm axit trên W, thì nhóm axit đó có thể được este hóa; tương tự, amit trên W có thể được loại nước để tạo nitril.

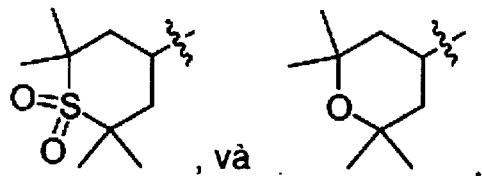
Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 minh họa phương pháp chung để điều chế các keton dị vòng có công thức 3-2 trong đó E là O, S, SO, hoặc SO₂ và Ry là, Rz là CH₃. Các keton này hữu dụng

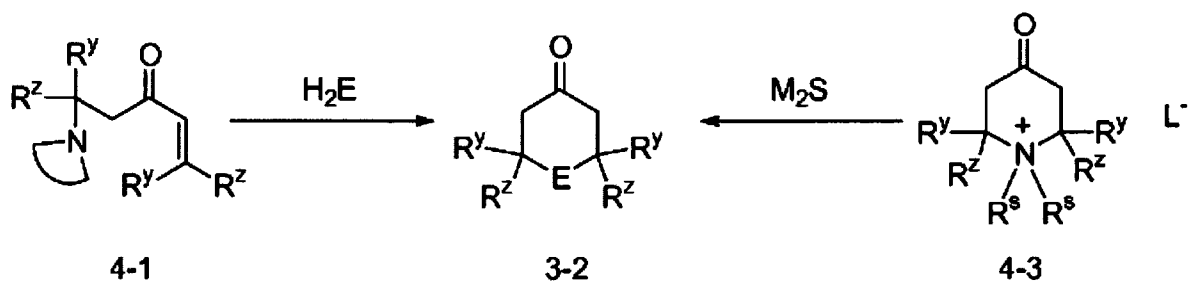


để điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó X là:



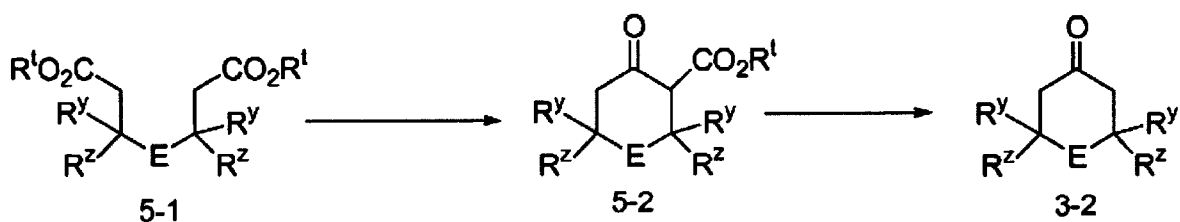
Các keton dị vòng này có thể điều chế được bằng phản ứng cộng Michael kép được xúc tác bằng axit hoặc bằng bazơ của tác nhân ưa nhân thích hợp thành các dienon có công thức 3-1 ở nhiệt độ từ 0-100°C. Khi nước được sử dụng làm tác nhân ưa nhân (EH_2 là OH_2), thì những điều kiện được ưu tiên dùng cho phản ứng biến đổi này bao gồm phản ứng của các dienon có công thức 3-1 ở, ví dụ, 40-50°C trong 4 ngày với lượng dư dung dịch nước HCl 1-4N để thu được các hợp chất có công thức 3-2 trong đó E là O (WO 2005012220). Tương tự, khi H_2S được sử dụng làm tác nhân ưa nhân, thì có thể thu được các hợp chất có công thức 3-2 trong đó E là S với sự có mặt của bazơ vô cơ như KOH mà có hoặc không có lượng xúc tác của một amin hữu cơ như piperidin trong các dung môi proton như EtOH dưới điều kiện hồi lưu kết hợp sục khí H_2S chậm và liên tục (*Journal of Industrial and Engineering Chemistry* (Washington, D. C.)(1952), 44,1659-62). Cần phải rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này rằng các keton chứa lưu huỳnh có công thức 3-2 trong đó E là S có thể được oxy hóa bằng một hoặc hai đương lượng của chất oxy hóa thích hợp, như axit m-cloperbenzoic, để thu được các hợp chất có công thức 3-2 trong đó E lần lượt là SO hoặc SO_2 .

Sơ đồ 4



Hai con đường tổng hợp khác để điều chế các hợp chất có công thức 3-2 được thể hiện trong sơ đồ 4 trong đó E là S và R^y là H, Me, và CH₂R^v trong đó R^v là H, OMe hoặc OPG trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp mà ổn định dưới các điều kiện biến đổi của sơ đồ này và có thể bị loại ra sau đó để lộ ra R^v là OH. Các aminoketon không có công thức 4-1 và các muối amoni bậc bốn của những piperidon có công thức 4-3 (tốt hơn, nếu là các halogenua N,N-dimethylpiperidoni được thế (R^s là Me) được tạo ra bằng cách xử lý piperidon được thế một cách thích hợp bằng một halometan như iodometan (L là I)), có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức 3-2 trong đó E là S lần lượt bằng phản ứng của H₂S hoặc bằng các sulfua kim loại (M₂S), tốt hơn, nếu là các sulfua kim loại kiềm như Na₂S (lần lượt là *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Sbornik* (1970) (2), 174-80 và *Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya* (1986) (3), 92-3).

Sơ đồ 5

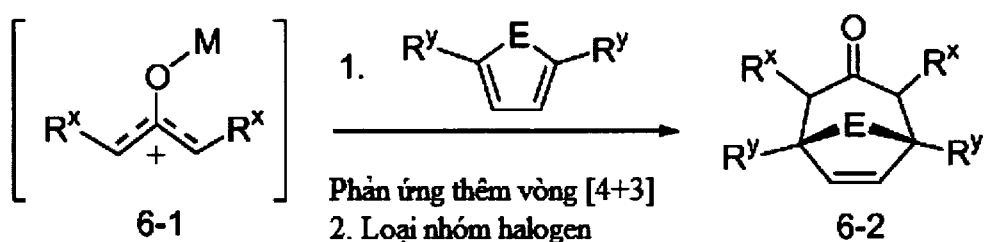


Sơ đồ 5 thể hiện một phương pháp tiếp cận khác về tổng hợp các keton dị vòng có công thức 3-2 trong đó E là O, S, R^y là Me và CH₂R^v trong đó R^v là H, OMe hoặc OPG trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp mà ổn định dưới các điều kiện biến đổi của sơ đồ này và có thể bị loại ra sau đó để lộ ra R^v là OH, và R^z là Me hoặc cả hai R^z được kết hợp lại là CH₂-CH₂ hoặc CH là CH sao cho keton 3-2 thu được là vòng kép.

Điều này có thể thực hiện được bằng phương pháp đóng vòng kiểu Dieckmann nội phân tử đối với những tiền chất thích hợp có công thức 5-1 (R^1 là Me hoặc Et) dưới điều kiện axit hoặc bazơ, sau đó là, loại bỏ phần tử thế α -alkoxycarbonyl CO_2R^1 như được thể hiện trong sơ đồ 5. Phương pháp ưu tiên của trình tự tổng hợp này bao gồm việc đóng vòng được kích thích bởi bazơ đối với các dieste có công thức 5-1 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ trong phòng) để thu được β -ketoeste có công thức 5-2, sau đó là, phản ứng thủy phân có axit xúc tác và khử carboxyl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 200°C . Cần phải hiểu rằng, sau khi thủy phân este, thì bước loại nhóm carboxyl đối với hợp chất trung gian 5-2 có thể được thực hiện với việc có hoặc không có bước phân lập axit carboxylic tương ứng để thu được các hợp chất có công thức 3-2. Bazơ ưu tiên dành cho bước thứ nhất bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các bazơ mạnh như các alcoxít kim loại kiềm và các hydroxít như natri metoxít, natri etoxít, kali tert-butoxít và lithi hydroxít, và các muối kim loại kiềm của các amin hữu cơ bậc hai như lithi diisopropylamit và lithi hexametyldisilazit. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho quá trình thủy phân và loại bỏ carboxyl bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, đun nóng các hợp chất có công thức 5-2 với các axit vô cơ loãng như dung dịch nước 1M HCl có hoặc không có một dung môi thích hợp như THF. Quá trình thủy phân este có công thức 5-2 cũng có thể được thực hiện bằng cách xử lý với dung dịch nước bazơ như natri hydroxít, kali hydroxít hoặc kali carbonat trong hỗn hợp dung môi thích hợp như nước và một dung môi hữu cơ như THF, metanol, etanol hoặc isopropanol. Sử dụng quy trình được xúc tác bazơ này để thủy phân, muối axit carboxylic thu được sẽ được xử lý bằng một axit vô cơ như dung dịch nước HCl 0,01-12M hoặc H_2SO_4 trong điều kiện có hoặc không có dung môi hữu cơ thích hợp như THF hoặc dioxan để tạo ra axit carboxylic tương ứng. Rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này là axit carboxylic tương ứng của các hợp chất có công thức 5-2 mà được sản xuất hoặc bằng thủy phân do axit xúc tác, hoặc bằng thủy phân do bazơ xúc tác, sau đó được axit hóa, có thể tùy ý loại bỏ carboxyl trong điều kiện có hoặc không có mặt của chất phản ứng bazơ hoặc axit bất kỳ bên ngoài nào và có hoặc không có sự đun nóng. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng các

hợp chất có công thức 5-1 có thể điều chế được bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết hoặc cải biến đơn giản hoặc mở rộng các phương pháp đã biết. (ví dụ về dieste có công thức 5-1 và các diaxit tương ứng, xem: *Journal of the American Chemical Society* (1996), 118, 10168-10174; US 2466420; *Journal of the American Chemical Society* (1957), 79, 2323-5 và *Journal of Organic Chemistry* (1951), 16, 232-8.)

Sơ đồ 6

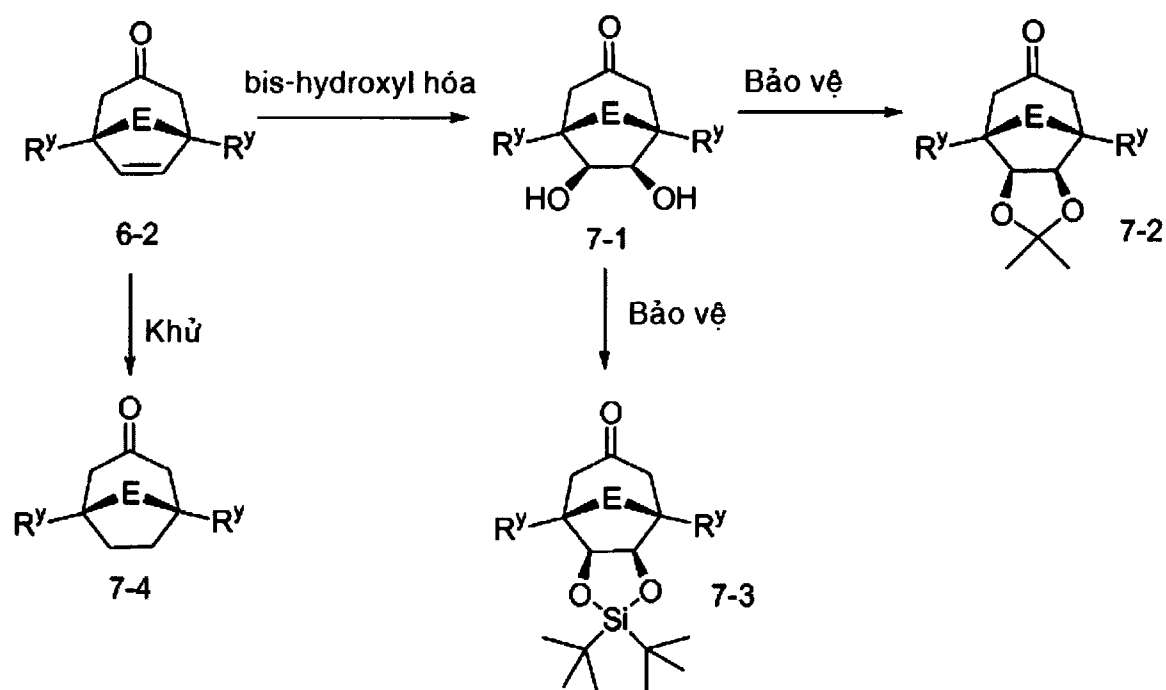


Sơ đồ 6 minh họa quá trình tổng hợp các keton dị vòng hai vòng có công thức 6-2 mà được sử dụng làm các hợp chất trung gian cho các phản ứng liên hợp trong sơ đồ 2. Con đường tổng hợp chung bao gồm phản ứng thêm vòng kiểu [4+3] của cation oxyalyl được tạo tại chỗ có công thức 6-1 với dien thích hợp, sau đó là, bước loại nhóm halogen kế tiếp đối với sản phẩm thu được. Các tiền chất ưu tiên cho việc tạo các cation oxyalyl bao gồm poly α -halo keton, allyl ete được thế oxy ở vị trí 2 và các acrolein mà có thể được chuyển hóa thành cation oxyalyl và được bẫy tại chỗ bằng dien thích hợp dưới điều kiện axit Lewis hoặc bazơ, khử. Cũng có thể tạo ra cation oxyalyl cần thiết bằng phản ứng mở vòng quay ngược chiều của các cyclopropanon hoặc phản ứng đồng phân hóa quay cùng chiều của các oxit alen (*J. Am. Chem. Soc.* (1998), 120, 12310). Có thể đạt được sự loại nhóm halogen đối với poly α -haloketon bằng các chất phản ứng như Cu/ NaI (M là Na), Zn/Cu hoặc Zn/Ag (M là Zn), Zn/Cu/TMSCl (M là TMS) hoặc Zn/ (EtO)₃B (M là B (OEt)₂), Et₂Zn (M là Zn) và Fe₂(CO)₉ (M là Fe) (đề tham khảo, xem, *Org. React.*, 1983, 29, 163, *J. Org. Chem.* (1999), 64, 3398)) để tạo các cation oxyalyl. Các chất phản ứng bazơ dùng cho quá

trình loại nhóm halogen các α -haloketon để tạo các cation oxyalyl có công thức 6-1 bao gồm các chất phản ứng như $\text{Et}_3\text{N}/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, natri alcoxít của 2,2,3,3-tetraflopropanol và 2,2,2-trifloetanol (*J. Chem. Res., Synop.* (1986), 424. *J. Chem. Res., Synop.* (1981), 246., *J. Chem. Res., Synop.* (1983), 166.) và $\text{LiClO}_4/\text{Et}_3\text{N}$ (*J. Org. Chem.* (1999), 64, 3398). Các axit Lewis như AgO_2CCF_3 có thể được sử dụng cho quá trình loại nhóm halogen để thu được các cation oxyalyl từ 2-metoxyalyl halogenua (*J. Am. Chem. Soc.* (1973), 95, 1338) trong khi AgBF_4 có thể được sử dụng cho alyl halogenua được thế amino ở vị trí 2 (*Helv. Chim. Acta.* (1974), 57, 1883). Các axit Lewis khác như SnCl_4 , $\text{Sc}(\text{OTf})_2$ và TiCl_4 có thể được sử dụng để tạo ra các cation oxyalyl từ 2-O-silyloxy-acrolein (*Tett. Lett.* (1982), 23, 1693; *Org. Lett.* (2000), 2, 2703). Một phương pháp tạo ra các cation oxyalyl là xử lý các α -haloketon, ví dụ, tetrabromoaxeton, bằng cặp chất Zn/Cu trong dung môi hữu cơ thích hợp như THF. Phương pháp thứ hai dùng để tạo ra các cation oxyalyl là xử lý các α -haloketon, ví dụ, tricloaxeton hoặc pentacloaxeton, bằng natri 2,2,2-trifloetoxít hoặc trietylmoni 2,2,2-trifloetoxít trong 2,2,2-trifloetanol trong vai trò là dung môi (Lee, K. và Cha, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* (2001), 123, 5590-91; và Sendelbach, et al, *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64(10), 3398-3408). Ngoài ra, các điều kiện quang hóa có thể được sử dụng để tạo ra các cation oxyalyl từ các divinylketon (*J. Org. Chem* (1993), 58, 6795 và *J. Am. Chem. Soc.* (1968), 90, 6251).

Các tác nhân bẫy dien là những dị vòng thơm như các furan và các pyrol được thể một cách thích hợp mà hoặc là có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được bằng quy trình như được nêu trong tài liệu chuyên ngành. Vì vậy, sản phẩm phản ứng thêm vòng kiểu [4+3] ban đầu thu được theo cách này có thể được loại nhóm halogen bằng các phương pháp đã biết, tốt hơn, nếu bằng phương pháp loại nhóm halogen khử có sử dụng Zn hoặc cặp Zn/Cu .

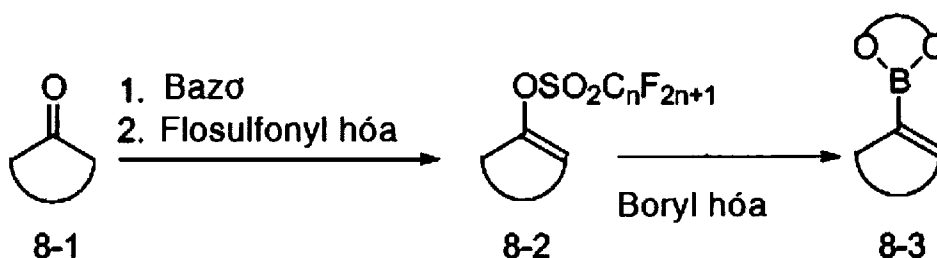
Sơ đồ 7



Cần phải hiểu rằng liên kết đôi trong các sản phẩm cộng oxabicyclo có công thức 6-2 có thể được tạo nhóm chức thêm bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng thích hợp. Như được thể hiện trong sơ đồ 7, ví dụ, các hợp chất có công thức 6-2 có thể được bis-hydroxyl hóa bằng cách sử dụng các quy trình đã biết được nêu trong tài liệu chuyên ngành (về danh sách các chất phản ứng và tài liệu tham khảo, xem Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, ấn bản thứ hai, Wiley-VCH, NY, (1999), các trang 996-1003) để thu được các cis-diol có công thức 7-1 mà sau đó có thể được bảo vệ để thu được các hợp chất có các công thức 7-2 và 7-3. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho quá trình bis-hydroxyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, xử lý các hợp chất có công thức 6-2 bằng lượng xúc tác của OsO_4 và tert-BuOOH trong vai trò là chất tái oxy hóa với sự có mặt của Et_4NOH (*Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1984), 57(9), 2515-25). Các diol có công thức 7-1 có thể được bảo vệ để thu được các hợp chất có công thức 7-2 và 7-3. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ diol thích hợp có thể được tìm thấy trong "Protective Groups in Organic Synthesis", của Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999). Các

nhóm bảo vệ được ưu tiên là isopropylidin ketal (*Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1984), 57(9), 2515-25) và di-*tert*-butylsilylen có sử dụng $(tert\text{-Bu})_2\text{SiCl}_2$ làm tác nhân silyl hóa trong các dung môi clo hóa như DCM hoặc DCE và imidazol ở nhiệt độ từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn, nếu ở 0°C . Các nhóm chức olefin của các hợp chất có công thức 6-2 cũng có thể được làm no để thu được các hợp chất có công thức 7-4. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho sự biến đổi này là sự hydro hóa có xúc tác (Ví dụ, xem: *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64(10), 3398-3408.)

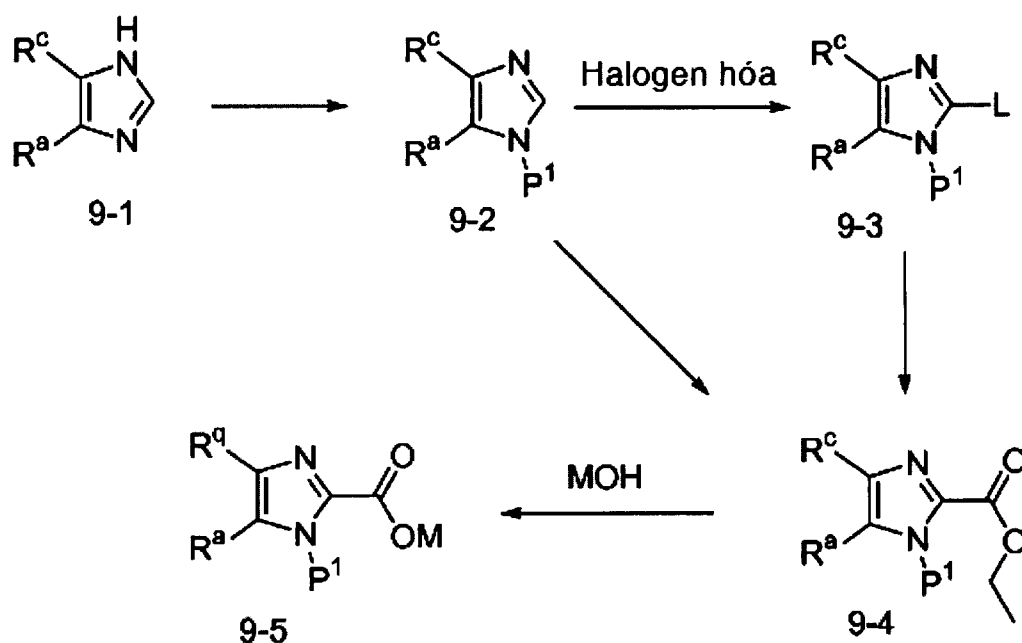
Sơ đồ 8



Sơ đồ 8 minh họa việc sử dụng các keton dị vòng có công thức 3-2, 6-2, 7-2, 7-3 và 7-4 mà tất cả được thể hiện bằng hợp chất có công thức 8-1 vì các mục đích của sơ đồ 8. Các keton có công thức 8-1 có thể được chuyển hóa thành enol este alkylsulfonat được polyflo hóa tương ứng, tốt hơn, nếu enol triflometansulfonat và enol nonaflobutansulfonat, bằng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành. (ví dụ, xem lần lượt: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10(11) và 3583-3591, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 2410). Những điều kiện được ưu tiên dùng cho sự biến đổi này bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, việc xử lý các keton dị vòng có công thức 8-1 bằng các bazơ mạnh như lithi diisopropylamit hoặc lithi hexametyldisilazit ở nhiệt độ từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn, nếu là -78°C , sau đó là, bổ sung tác nhân flosulfonyl hóa như nonaflobutanesulfonyl florua, 2-[*N,N*-bis(triflometansulfonyl)amino]pyridin hoặc *N*-phenyl-bis(triflometan-sulfonimit). Các hợp chất có công thức 8-2 có thể được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng liên hợp được xúc tác bởi kim loại được mô tả trên đây trong sơ đồ 1. Ngoài ra, các hợp chất có công thức 8-2 có thể được chuyển hóa thành các este boronat tương ứng có công thức 8-3 trước khi sử dụng trong quy trình liên hợp Suzuki-Miyaura được mô tả

trong sơ đồ 1. (Về các quy trình tiêu biểu, xem: Eastwood, P., *Tetrahedron Lett.* (2000), 41, 3705-8 và Takahashi, K., et al, *Chem. Lett.* (2000), 126-7.) Cuối cùng, nếu hợp chất có công thức 8-2 hoặc 8-3 chứa nhóm bảo vệ, thì nó có thể bị loại ra trong bước trung gian hoặc bước cuối cùng bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp. Ví dụ, khi cis-diol hiện đang được bảo vệ dưới dạng isopropylidin ketal, thì nhóm bảo vệ có thể bị loại ra bằng các điều kiện dung dịch nước axit ở nhiệt độ cao, tốt hơn, nếu ở 100°C, và nếu nó được bảo vệ dưới dạng di-tert-butylsilylen diete, thì nhóm bảo vệ có thể bị loại ra dưới điều kiện axit hoặc tốt hơn, nếu bằng các nguồn florua như TBAF (xem: “Protective Groups in Organic Synthesis” do Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons. Inc, NY, (1999).

Sơ đồ 9



Sơ đồ 9 minh họa quy trình điều chế 2-imidazolcarboxylat có công thức 9-5 trong đó R^a là H hoặc $C_{(1-4)}$ alkyl, và R^c là H, alkyl, -CN, hoặc -CONH₂ mà được sử dụng làm các hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó W là imidazol.

Các imidazol có công thức 9-1 trong đó R^a là H hoặc $C_{(1-4)}alkyl$, và R^c là H, $C_{(1-4)}alkyl$ hoặc -CN hoặc có bán trên thị trường hoặc, trong trường hợp khi R^c là -CN, thì dễ thu được từ aldehyt được bán trên thị trường (9-1 trong đó R^c là CHO) bằng phản ứng với các hydroxylamin, sau đó là, loại nước bằng một chất phản ứng thích hợp như phospho oxyclorea hoặc axetic anhydrit (*Synthesis*, (2003), 677). Các imidazol có công thức 9-1 có thể được bảo vệ bằng nhóm (P^1) thích hợp như metoxymetylamin (MOM), hoặc tốt hơn, nếu là nhóm SEM để thu được các hợp chất có công thức 9-2 (xem Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley và Sons, Inc., NY (1991)).

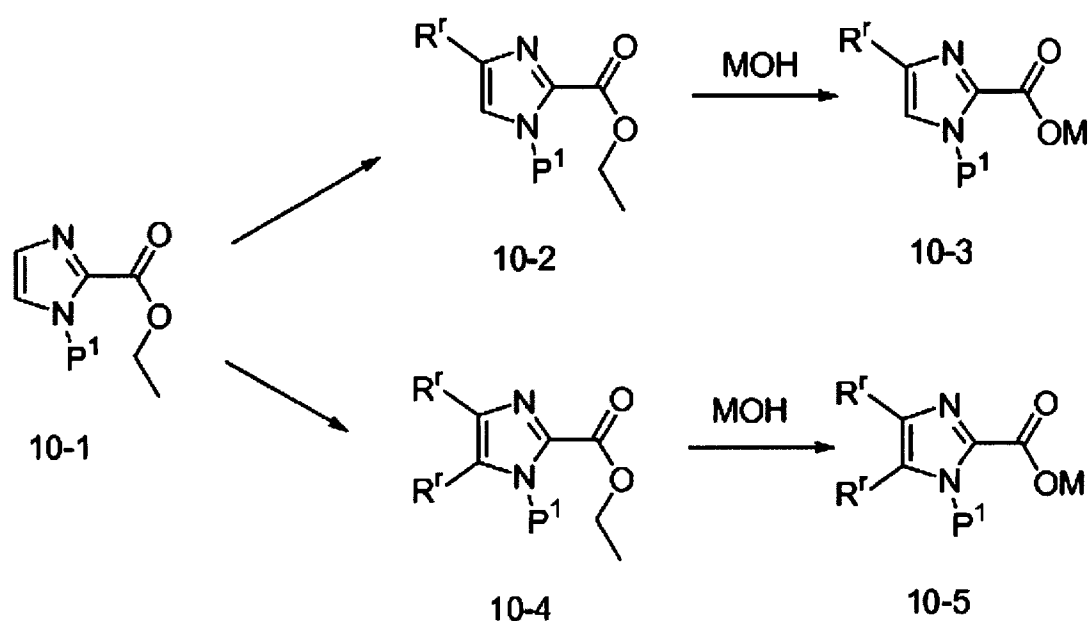
Các imidazol có công thức 9-2, trong đó R^c là -CN, có thể được halogen hóa bằng một chất phản ứng thích hợp như N-bromosuxinimit hoặc N-iodosuxinimit hoặc dưới điều kiện ưa điện tử trong dung môi như DCM hoặc CH_3CN hoặc dưới điều kiện phản ứng gốc với sự có mặt của một chất khơi mào như azobis(isobutyronitril) (AIBN) trong dung môi như CCl_4 để thu được các hợp chất có công thức 9-3 trong đó L là nhóm rời chuyển (tốt hơn, nếu là brom hoặc iot). Sự trao đổi halogen-magie trên các hợp chất có công thức 9-3 có thể đem lại thành phần magie hữu cơ, mà sau đó có thể tác dụng với chất ưa điện tử thích hợp để tạo ra các hợp chất có công thức 9-4. Những điều kiện được ưu tiên dùng cho sự trao đổi halogen-magie là sử dụng chất phản ứng alkyl-magie, tốt hơn, nếu là isopropylmagie clorua trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ từ $-78^\circ C$ đến $0^\circ C$. Các chất ưa điện tử được ưu tiên là etyl cloroformat hoặc etyl xanoformat. (ví dụ về sự trao đổi halogen-magie trên các xyanoimidazol, xem: *J. Org. Chem.* (2000), 65, 4618).

Đối với các imidazol có công thức 9-2, trong đó R^c không phải là -CN, thì những chất này có thể được chuyển hóa trực tiếp thành các imidazol có công thức 9-4 bằng cách loại bỏ proton bằng bazơ thích hợp như alkylolithi, sau đó là, phản ứng với chất ưa điện tử như được mô tả trên đây đối với thành phần magie hữu cơ. Các điều kiện ưu tiên là xử lý imidazol bằng n-butyllithi trong THF ở $-78^\circ C$ và dập tắt thành

phần lithi hữu cơ thu được bằng etyl cloformat. (ví dụ, xem: *Tetrahedron Lett.* (1988), 29, 3411-3414.)

Sau đó, các este có công thức 9-4 có thể được thủy phân thành axit carboxylic (M là H) hoặc muối carboxylat (M là Li, Na, hoặc K) có công thức 9-5 bằng cách sử dụng một đương lượng của dung dịch hydroxit kim loại trong nước (MOH), tốt hơn, nếu là kali hydroxit trong dung môi thích hợp như etanol hoặc metanol. Việc tổng hợp các hợp chất có công thức 9-5 trong đó R^a là -CONH₂ được thực hiện bằng bước xử lý các hợp chất có công thức 9-4 trong đó R^c là -CN trước tiên bằng một alcoxít thích hợp như kali etoxít để chuyển hóa nhóm xyano thành nhóm imidat (phản ứng Pinner) sau đó là, thủy phân cả nhóm este và nhóm imidat bằng hai đương lượng dung dịch hydroxit kim loại trong nước.

Sơ đồ 10

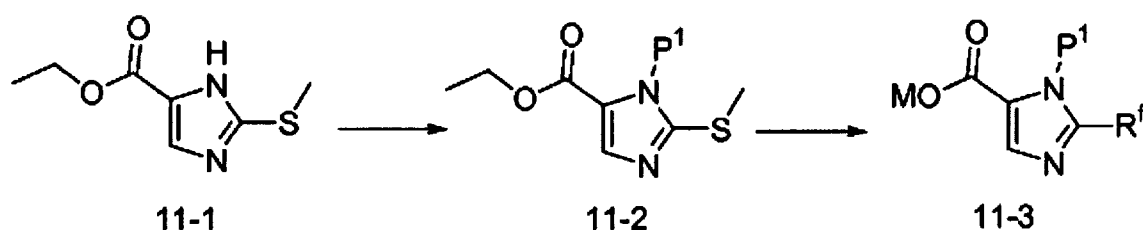


Sơ đồ 10 minh họa quy trình điều chế 2-imidazolcarboxylat có công thức 10-3 hoặc 10-5 trong đó R^r là clo hoặc brom, và M là H, Li, K, hoặc Na mà được sử dụng làm các hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó W là imidazol.

Trước tiên, các hợp chất có công thức 10-1 có thể được điều chế bằng cách bảo vệ etyl imidazolecarboxylat có bán trên thị trường theo những phương pháp được tóm lược trong sơ đồ 9, tốt hơn, nếu là bằng nhóm SEM.

Các hợp chất có công thức 10-2 có thể điều chế được bằng cách cho các hợp chất có công thức 10-1 phản ứng với một đương lượng của chất phản ứng halogen hóa thích hợp, như NBS hoặc NCS trong dung môi thích hợp như CH₃CN, DCM hoặc DMF ở 25°C. Các hợp chất có công thức 10-4 có thể điều chế được bằng cách cho các hợp chất có công thức 10-1 phản ứng với hai đương lượng của chất phản ứng halogen hóa thích hợp, như NBS hoặc NCS trong dung môi thích hợp như CH₃CN hoặc DMF ở nhiệt độ từ 30°C và 80°C. Sau đó, có thể thu được các imidazol có công thức 10-3 và 10-5 từ este tương ứng bằng phương pháp thủy phân như được mô tả trong sơ đồ 9.

Sơ đồ 11



Sơ đồ 11 minh họa phương pháp điều chế các imidazol có công thức 11-3 trong đó R^f là -SCH₃, -SOCH₃, hoặc -SO₂CH₃, M là H, Li, K, hoặc Na mà được sử dụng làm các hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó W là imidazol.

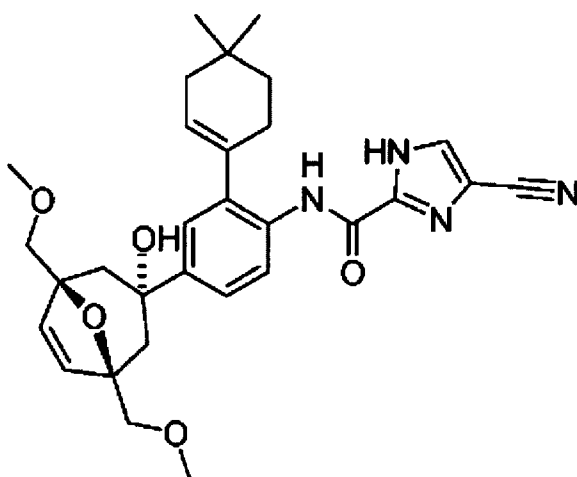
Imidazol 11-1 (WO 1996011932) được bảo vệ theo các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 9, tốt hơn, nếu bằng nhóm bảo vệ SEM để thu được các hợp chất có công thức 11-2. Sự thủy phân este theo quy trình nêu trong sơ đồ 9 tạo ra các hợp chất có công thức 11-3 trong đó R^f là -SCH₃. Oxy hóa 2-methylthioimidazol có công thức 11-2 bằng một đương lượng chất oxy hóa thích hợp, sau đó là, sự thủy phân este theo quy trình nêu trong sơ đồ 9 thu được các hợp chất có công thức 11-3 trong đó R^f là -SOCH₃. Oxy hóa bằng hai đương lượng chất oxy hóa thích hợp, sau đó là, sự thủy phân este theo quy trình nêu trong sơ đồ 9 thu được các hợp chất có công thức 11-3

trong đó R^f là $-\text{SO}_2\text{CH}_3$. Chất phản ứng được ưu tiên cho quá trình oxy hóa là MCPBA trong DCM. Các tài liệu tham khảo về sự chuyển hóa các sulfua thành các sulfoxit và các sulfon được thể hiện trong sơ đồ 1.

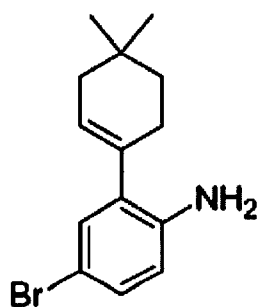
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic



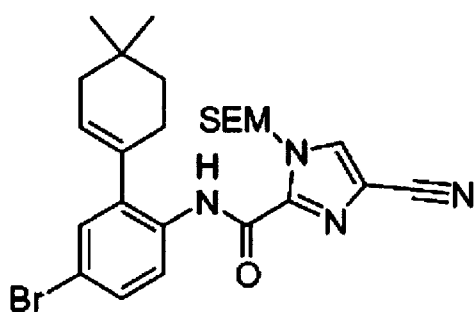
a) 4-brom-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin



Hỗn hợp gồm 4-brom-2-iodo-phenylamin (873mg, 2,93mmol), axit 4,4-dimetylcyclohexen-1-ylboronic (496mg, 3,22mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (169mg, 0,147mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 2,0M (11,7mL, 23,4mmol) trong 20mL 1,4-dioxan được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trong điều kiện Ar. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong

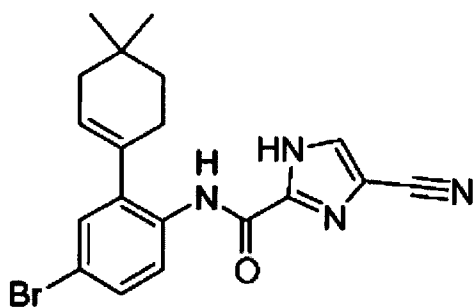
phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc (50mL) và được rửa bằng H₂O (25mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được làm khan (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (5% EtOAc/hexan) để thu được 770mg (91%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu không màu. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₄H₁₈BrN, 280,1 (M+H), theo thực nghiệm là 280,1.

b) [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



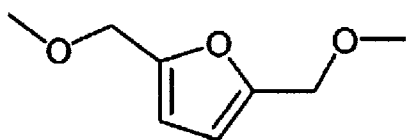
Hỗn hợp gồm 4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 770mg, 2,75mmol), kali 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2006189623 A1, 840mg, 2,75mmol) và PyBroP (1,28g, 2,75mmol) trong 20mL DMF được bổ sung DIEA (1,44mL, 8,25mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong điều kiện Ar. Sau khi được xử lý bằng 80mL EtOAc, hỗn hợp được rửa bằng H₂O (2 x 20mL), nước muối (20mL) và được làm khan (Na₂SO₄). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, sau đó là, sắc ký nhanh phần cặn trên silicagel (5-10 % EtOAc/hexan) thu được 1,28g (88%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₅H₃₃ BrN₄O₂Si, 529,2 (M+H), theo thực nghiệm là 528,9.

c) [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Dung dịch chứa [4-brom-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 350mg, 0,661mmol) trong 5mL DCM (CH_2Cl_2) được bổ sung 0,15mL EtOH, sau đó là, 2,5mL TFA. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp được xử lý bằng 10mL n-propanol và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột bằng DCM để thu được 253mg (96%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 400MHz): δ 14,3 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,50 (dd, 2H, $J = 8,6, 2,3\text{Hz}$), 7,41 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 5,71 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,98 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$, 399,1 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 399,1.

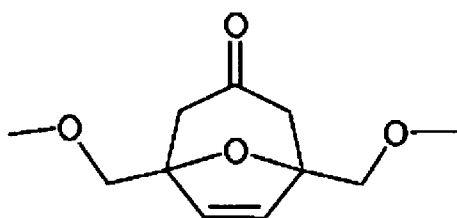
d) 2,5-Bis-metoxymetyl-furan



Huyền phù natri hydrua (khan, 314mg, 13,1mmol) trong 2mL của THF khan trong điều kiện Ar được bổ sung thận trọng dung dịch chứa 2,5-bis-hydroxymetylfuran (WO 2006122772 A1) trong 10mL THF khan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, metyl iodua ($672\ \mu\text{L}$, 10,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 14 giờ nữa. Nước (15mL) được bổ sung rất cẩn thận và hỗn hợp được cô trong

chân không để loại bỏ THF. Hỗn hợp nước còn lại được làm bão hòa bằng NaCl rắn và được chiết bằng Et₂O (5 x 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không thu được dầu màu vàng mà dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (EtOAc 5-30%/hexan) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (688mg, 94%) dưới dạng dầu không màu. ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 6,28 (s, 2 H) 4,39 (s, 4 H) 3,37 (s, 6 H).

e) 1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on



Huyền phù kẽm (bột nano, Aldrich Chemical Co., 602mg, 9,20mmol) trong dung dịch chứa 2,5-bis-metoxymetylfuran (thu được ở bước trên, 958mg, 6,13mmol) trong 1,0mL THF khan trong điều kiện Ar được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1,1,3,3-tetrabromo-axeton (3,44g, 9,20mmol) và trietyl borat (2,20mL, 12,9mmol) trong 2,8mL THF trong 15 phút. Bình phản ứng được bọc trong lá nhôm để tránh ánh sáng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và, sau khi khuấy trong 15 phút, hỗn hợp được lọc (Xelit) rửa bằng EtOAc (2 x 10mL). Các lớp được tách, lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (50mL), được làm khan (Na₂SO₄), và được cô đặc thành dầu màu tối sẫm. Phần cặn này trong 5mL MeOH được bổ sung từng giọt vào huyền phù bột kẽm (<10μm, 2,09g, 31,9mmol), đồng (I) clorua (316mg, 3,19mmol) và amoni clorua (2,29g, 42,9mmol) trong 5mL MeOH và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc (Xelit) rửa bằng MeOH (10mL) và EtOAc (10mL) và dịch lọc được cô đặc thành dầu màu sẫm. Phần cặn được phân bố giữa Et₂O-hexan (3:1, 50mL) và nước (25mL). Những chất rắn kết tủa được làm tan bằng cách bổ sung 1M HCl (vào khoảng 10mL) và lớp nước được chiết bằng Et₂O-hexan (3:1, 3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão

hòa (100mL) và nước muối (100mL), được làm khan (Na_2SO_4), và được cô đặc thu được 1,21g dầu màu vàng. Sắc ký trên cột SPE silicagel 20-g (2% EtOAc-DCM) thu được 278mg (29%) 2,5-bis-metoxymetylfuran chưa phản ứng. Bước rửa giải kế tiếp bằng 2-15% EtOAc-DCM thu được hợp chất được nêu trong đề mục (667mg, 51%, 72% trên cơ sở nguyên liệu ban đầu được thu hồi) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6,10 (s, 2H) 3,63 (d, 4H, $J=1,77\text{Hz}$) 3,44 (s, 6H) 2,69 (d, 2H, $J=16,9\text{Hz}$) 2,34 (d, 2H, $J=16,9\text{Hz}$). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$, 213,1 (M+H), theo thực nghiệm là 212,8.

f) [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

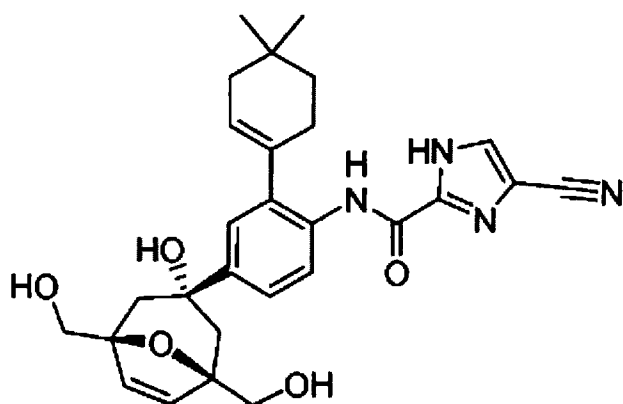
Dung dịch chứa [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong bước (c) ví dụ này, 204mg, 0,511mmol) trong 7mL THF khan ở -78°C trong điều kiện Ar được bổ sung dung dịch isopropylmagie clorua (2,0 M trong THF, 321 μL , 0,641mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 75 phút và sau đó, được làm lạnh trở lại xuống -78°C . Dung dịch tert-butyllithi (1,7M trong pentan, 900 μL , 1,53mmol) được bổ sung và, sau khi khuấy trong 20 phút, dung dịch 1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (thu được ở bước trên, 141mg, 0,664mmol) trong 3,5mL THF được bổ sung trong 1,5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng 4mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, được rót vào EtOAc (50mL), được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được làm khan (Na_2SO_4), và được cô để thu được 292mg chất rắn. Phần cặn được tạo huyền phù trong 4mL MeCN và được lọc, rửa bằng MeCN (2 x 1mL), và dịch lọc được cô đặc để thu được 230mg chất rắn. Sắc ký trên cột SPE silicagel 20-g (10-60% EtOAc-DCM) thu được thủy tinh mà, sau khi cô hết EtOAc-hexan (1:1), thu được hợp chất được nêu trong đề mục (32,4mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, $J=8,6, 2,3\text{Hz}$), 7,35 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$), 6,43 (s,

2H), 5,74 - 5,78 (m, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,40 (s, 6H), 2,40 (d, 2H, $J=14,7\text{Hz}$), 2,25 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 2,11 (m, 2H), 1,96 (d, 2H, $J=14,7\text{Hz}$), 1,58 (t, 2H, $J=6,2\text{Hz}$), 1,10 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$, 515,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 515,0.

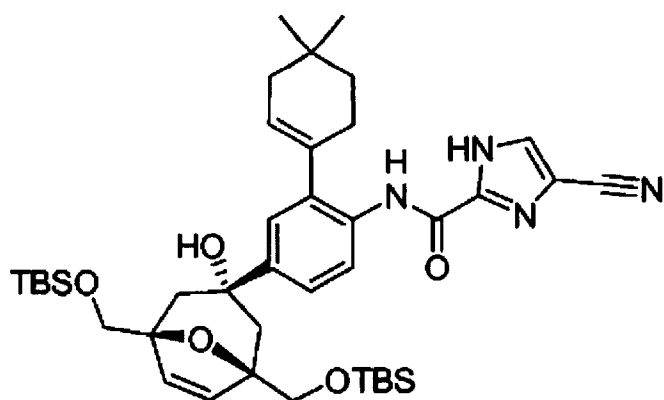
Sự xác định hóa lập thể tương đối được thực hiện bằng cách sử dụng 1D ^1H -NMR và 2D ^1H -NMR (NOESY).

Ví dụ 2

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-((3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



a) [4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế bằng quy trình nêu trong ví dụ 1, bước (f) bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c), 299mg, 0,749mmol) và 1,5-bis-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (Lee, K. và Cha, J. K., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123: 5590-5591 (2001), 309mg, 0,749mmol). Sắc ký trên silicagel (1-3 % EtOAc/DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (154mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối (ESI, m/z). Theo tính toán đối với $C_{40}H_{60}N_4O_5 Si_2$, 715,4 (M-H₂O+H), theo thực nghiệm là 715,0.

b) [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-((3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-hydroxymetyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

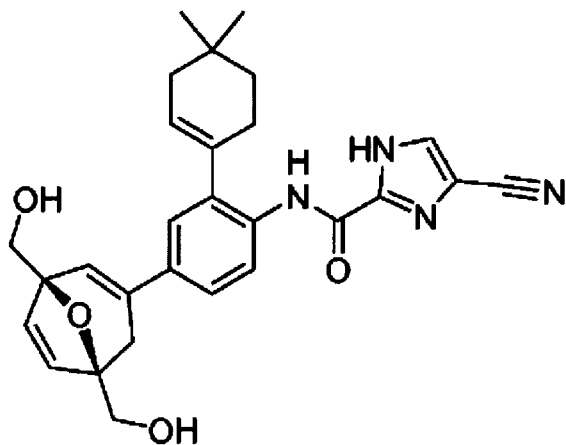
Hỗn hợp gồm [4-[(3-endo)-3-hydroxy-1,5-bis-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 125mg, 0,171mmol) và tetrabutylamoni florua monohidrat (TBAF·H₂O) (357mg, 1,36mmol) trong 3mL THF được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được xử lý bằng EtOAc (50mL) và được rửa bằng H₂O (10mL), dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (2 x 10mL) và nước muối (10mL). Lớp hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột bằng DCM để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (72mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8,15 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,99 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 6,18 (s, 2H), 5,73 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (d, 2H, J = 14,7Hz), 2,07 (m, 2H), 1,79 (d, 2H, J = 14,7Hz), 1,59 (t, 2H, J = 6,3Hz), 1,09 (s, 6H).

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-

bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 3

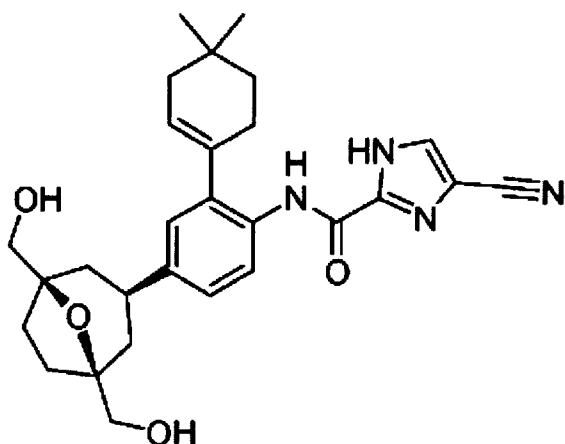
[4-(1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl)-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



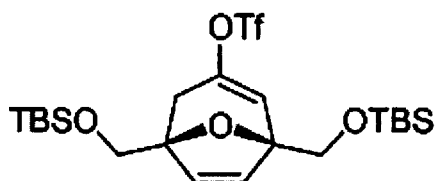
Hỗn hợp gồm [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-endo)-3-hydroxy-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 2, bước (b), 40,0mg, 0,0793mmol) trong 1mL DCM ở 0°C được bổ sung từng giọt axit trifloaxetic (50μL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (2-5 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (37mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,98 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,3Hz), 6,51 (br s, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 5,8Hz), 5,96 (d, 1H, J = 5,8Hz), 5,73 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 4H), 2,69 (dd, 1H, J = 17,7, 2,0Hz), 2,30 (m, 2H), 2,17 (dd, 2H, J = 17,7, 1,7Hz), 2,07 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3Hz), 1,09 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₈H₃₀N₄O₄, 487,3 (M+H), theo thực nghiệm là 487,1.

Ví dụ 4

[4-[(3-exo)-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



a) 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl este của axit triflo-metansulfonic

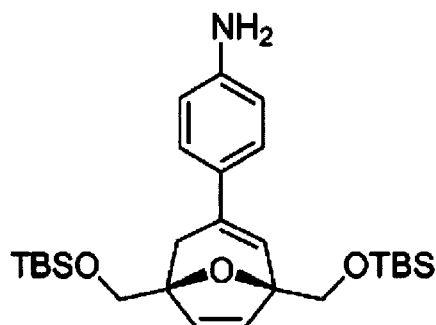


Dung dịch chứa 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (Lee, K. and Cha, J. K., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123: 5590-5591 (2001), 929mg, 2,25mmol) trong 10mL THF được bổ sung vào dung dịch chứa LHMDS (1,0M trong THF, 2,48mL, 2,48mmol) trong 20mL THF ở -78°C trong điều kiện Ar. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó được làm lạnh xuống -78°C lần nữa. Dung dịch chứa 2-[N,N-bis(triflometansulfonyl)amino]pyridin (888mg, 2,48mmol) trong 10mL THF được bổ sung. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện Ar. Xử lý bằng 10mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó là, 100mL EtOAc, hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước axit xitric bão hòa (3 x 20mL), H_2O (20mL), nước muối (10mL) và được làm khan (Na_2SO_4). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,22g hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6,42 (d, 1H, $J = 5,8\text{Hz}$), 6,29 (br s, 1H), 5,91 (d,

1H, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,80 (s, 1H), 2,81 (dd, 2H, $J = 17,7, 1,9\text{Hz}$), 2,13 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,3\text{Hz}$), 0,91 (s, 18H), 0,08 (s, 12H).

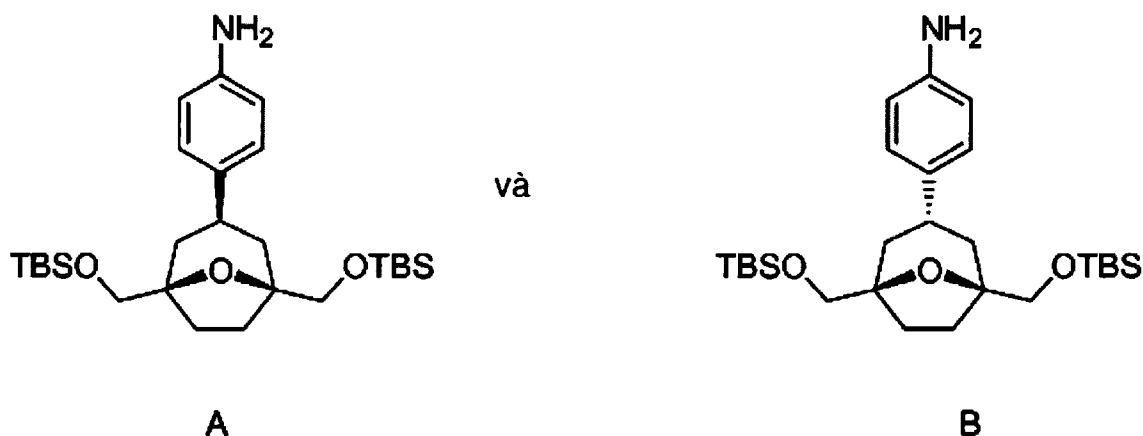
Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm.

b. 4-[1,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl]-phenylamin



Hỗn hợp gồm 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl este của axit triflometansulfonic (thu được ở bước trên, 1,22g, 2,24mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (259mg, 0,224mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamin (540mg, 2,46mmol) trong 20mL 1,4-dioxan được bổ sung 2,0M dung dịch nước Na_2CO_3 (9,0mL, 18mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và sau đó, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi được xử lý bằng 100mL EtOAc, hỗn hợp được rửa bằng H_2O (3 x 20mL), nước muối (20mL) và được làm khan (Na_2SO_4). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, sau đó là, sắc ký nhanh phần cặn trên silicagel (hexan/DCM với tỷ lệ 1:1 - DCM) thu được 802mg (73% cho hai bước) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2$, 488,3 (M+H), theo thực nghiệm là 488,4.

c) 4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenylamin (A) và 4-[(3-Endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenylamin (B)

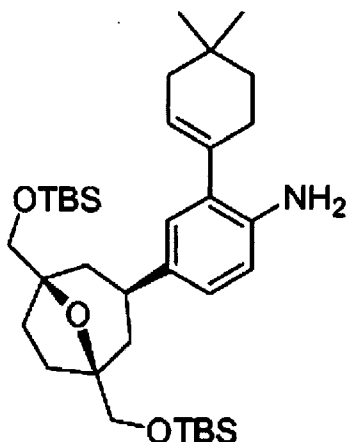


Dung dịch chứa 4-[1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl]-phenylamin (thu được ở bước trên, 500mg, 1,03mmol) và 5% Rh/Al₂O₃ (250mg, 50% trọng lượng) trong 20mL MeOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ (áp suất quả bóng) trong 2 giờ. Chất xúc tác Rh được loại ra bằng cách lọc trên Xelit, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 500mg 4-[1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl]-phenylamin dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₄₇NO₃Si₂, 490,3 (M+H), theo thực nghiệm là 490,1.

Hỗn hợp gồm 4-[1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl]-phenylamin (như được điều chế trong bước trên đây, 500mg, 1,02mmol) và 10% Pd/C (250mg, 50 % trọng lượng) trong 25mL MeOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới H₂ (50psi) trong 1 giờ. Chất xúc tác Pd được loại ra bằng cách lọc trên Xelit, và dịch lọc được cô đặc để thu được 492mg (98%) các hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng hỗn hợp (A:B) với tỷ lệ 2:1 dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₄₉NO₃Si₂, 492,3(M+H), theo thực nghiệm là 492,4.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

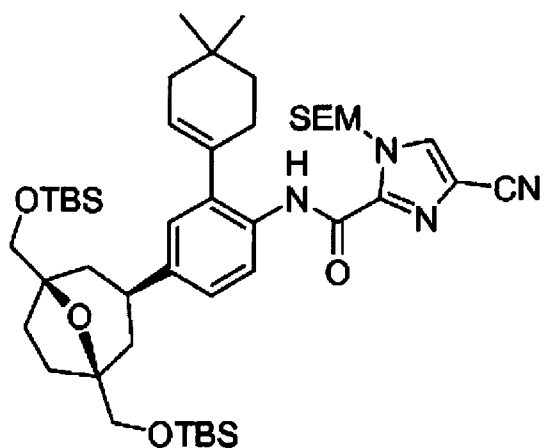
d) 4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (A) và 4-[(3-endo)-1,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (B)



Hỗn hợp gồm 4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (thu được ở bước trên, 343mg, 0,600mmol), axit 4,4-dimetylclohexen-1-ylboronic (156mg, 0,660mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69mg, 0,060mmol) trong 5mL 1,4-dioxan được bổ sung 2,0M dung dịch nước Na_2CO_3 (2,4mL, 4,8mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trong điều kiện Ar, và sau đó, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi được xử lý bằng 50mL EtOAc, hỗn hợp được rửa bằng H_2O (2 x 10mL), nước muối (10mL) và được làm khan (Na_2SO_4). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, sau đó là, sắc ký nhanh phần cặn trên silicagel (DCM) thu được 317mg (88%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{NO}_3\text{Si}_2$ là 600,4 (M+H), theo thực nghiệm là 600,5.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

f) [4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-diethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-cyano-1-(2-trimethylsilanyl-etoxy-methyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hỗn hợp gồm kali 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (như được điều chế trong công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2006189623 A1, 192mg, 0,630mmol) và pyridin (51,0μL, 0,630mmol) trong 3mL DCM ở 0°C được bổ sung SOCl₂ (46,0μL, 630mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ trong điều kiện Ar, hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 315g, 0,525mmol) trong 2mL DCM ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ trong điều kiện Ar, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được xử lý bằng 50mL EtOAc, hỗn hợp được rửa bằng H₂O (10mL), dung dịch nước axit xitric 10% (10mL), dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (2-5 % EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (401mg, 90%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,76 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3Hz), 7,07 (d, 1H, J = 2,3Hz), 5,96 (s, 2H), 5,76 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 6H), 1,66 (t, 2H, J = 12,7Hz), 1,59 (t, 2H, J = 6,3Hz), 1,11 (s, 6H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3Hz), 0,89 (s, 18H), 0,05 (s, 12H), 0,01 (s, 9H).

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

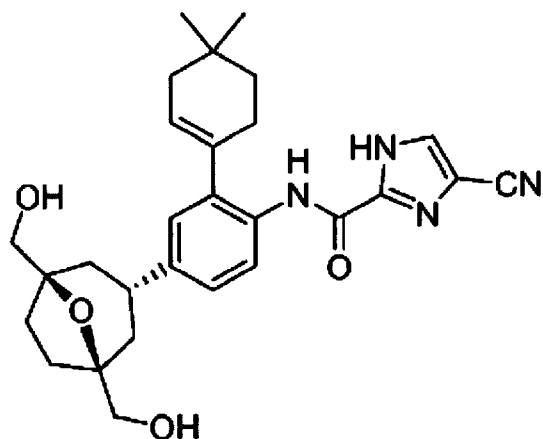
g) [4-((3-exo)-1,5-bis-hydroxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Hỗn hợp gồm [4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilanyl-etoxy-methyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 400mg, 0,471mmol) và tetrabutylamoni florua monohydrat (739mg, 2,83mmol) trong 5mL THF được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được xử lý bằng EtOAc (50mL) và được rửa bằng H₂O (10mL), dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (2 X 10mL) và nước muối (10mL). Lớp hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột bằng DCM để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (203mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8,11 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,3Hz), 5,72 (m, 1H), 3,62 (d, 2H, J = 11,7Hz), 3,52 (d, 2H, J = 11,7Hz), 3,21 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 4H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3Hz), 1,08 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄N₄O₄, 491,3 (M+H), theo thực nghiệm là 491,1.

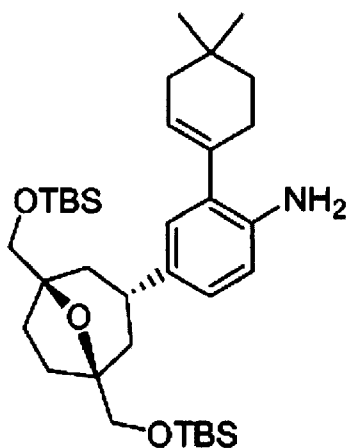
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện bằng cách sử dụng 1D ¹H NMR, 2D COSY và 2D NOESY NMR.

Ví dụ 5

[4-[(3-endo)-1,5-bis-hydroxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



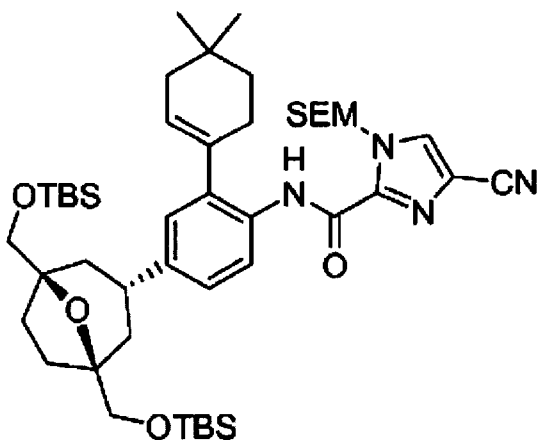
- a) 4-[(3-endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (e) bằng cách sử dụng 4-[(3-endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (B) (như được điều chế trong ví dụ 4, bước (d), 171mg, 0,300mmol) và axit 4,4-dimetylcyclohexen-1-ylboronic (77,9mg, 0,330mmol). Sắc ký trên silicagel (DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (165mg, 92%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{35}H_{61}NO_3Si_2$, 600,4 (M+H), theo thực nghiệm là 600,5.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (c).

- b) 4[4-[(3-endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (f) bằng cách sử dụng 4-[(3-endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 150mg, 0,250mmol) và kali 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymethyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (như được điều chế trong công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2006189623 A1, 92mg, 0,300mmol). Sắc ký trên silicagel (2-5 % EtOAc/hexan) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (187mg, 88%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,76 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3\text{Hz}$), 7,07 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 5,96 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,61 (s, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,7\text{Hz}$), 2,09 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 6H), 1,11 (s, 6H), 0,97 (t, 2H, $J = 8,3\text{Hz}$), 0,90 (s, 18H), 0,07 (s, 6H), 0,06 (s, 6H), 0,005 (s, 9H).

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (c).

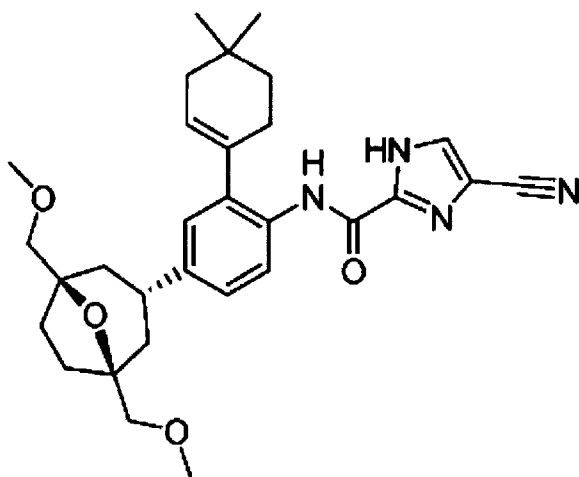
c) [4-((3-endo)-1,5-bis-hydroxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (g) bằng cách sử dụng 4[4-[(3-endo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymethyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 185mg, 0,218mmol) và tetrabutyl-amoni florua monohydrat (342mg, 1,31mmol). Sắc ký trên silicagel (1-5 % MeOH/DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (100mg, 93%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8,10 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,98 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,0\text{Hz}$), 7,10 (d, 1H, $J = 2,0\text{Hz}$), 5,72 (m, 1H), 3,63 (d, 2H, $J = 11,6\text{Hz}$), 3,50 (d, 2H, $J = 11,6\text{Hz}$), 2,91 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 6H), 1,55-1,73 (m, 6H), 1,08 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$, 491,3 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 491,1.

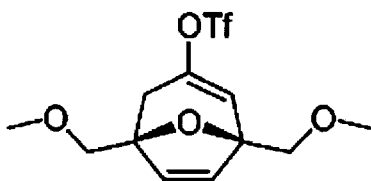
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện bằng cách sử dụng 1D ^1H NMR, 2D COSY và 2D NOESY NMR.

Ví dụ 6

[4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

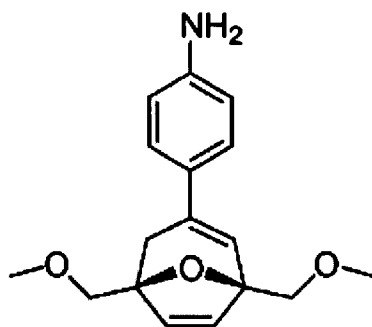


a) 1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl este của axit triflometansulfonic



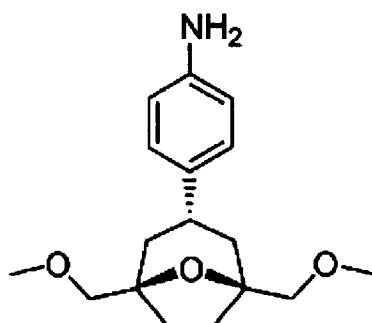
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (a) bằng cách sử dụng 1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (e), 600mg, 2,80mmol) và 2-[*N,N*-bis(triflometansulfonyl)amino]pyridin (1,10g, 3,08mmol). Hợp chất được nêu trong đề mục (921mg, 95%) là dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{12}H_{15}F_3O_6S$, 345,0 ($M+H$), theo thực nghiệm là 344,9.

b. 4-(1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl)-phenylamin



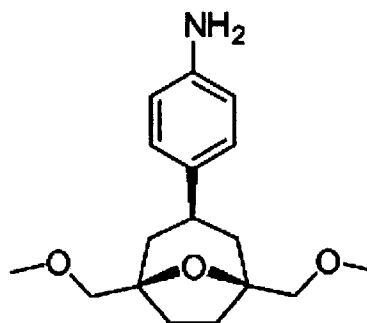
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (b) bằng cách sử dụng 1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl este của axit triflometansulfonic (thu được ở bước trên, 3,25g, 9,45mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamin (2,28g, 10,4mmol). Sắc ký trên silicagel (5-10 % EtOAc/DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (2,19g, 81%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{17}H_{21}NO_3$, 288,2 (M+H), theo thực nghiệm là 288,2.

c) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenylamin (A) và 4-[(3-Exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenylamin (B)



A

và



B

Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (c) bằng cách sử dụng 4-(1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-

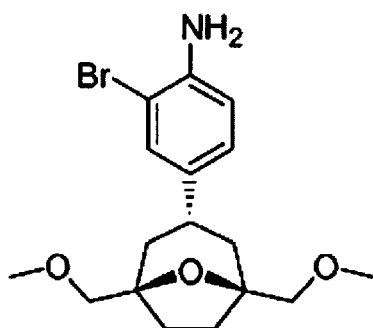
yl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 2,00g, 6,96mmol), 5 % Rh/Al₂O₃ (800mg, 40 % trọng lượng) và 10 % Pd/C (800mg, 40 % trọng lượng). Sắc ký trên silicagel (0-1 % MeOH/DCM) thu được 601mg (44%) hợp chất A được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt và 672mg (33%) hợp chất B được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

A: Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₅NO₃, 292,2 (M+H), theo thực nghiệm là 292,2.

B: Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₅NO₃, 292,2 (M+H), theo thực nghiệm là 292,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

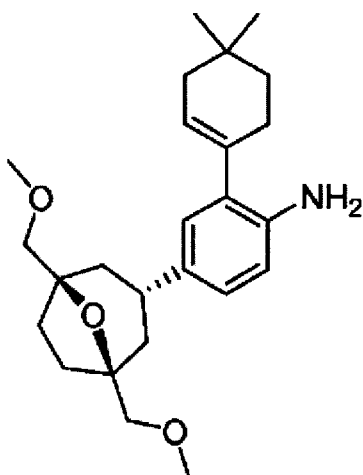
d) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (d) bằng cách sử dụng 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenylamin (thu được ở bước trên, 292mg, 1,00mmol), NBS (178mg, 1,00mmol). Sắc ký trên silicagel (0-10 % EtOAc/DCM) thu được 185mg (50%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₄BrNO₃, 370,1 (M+H), theo thực nghiệm là 370,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

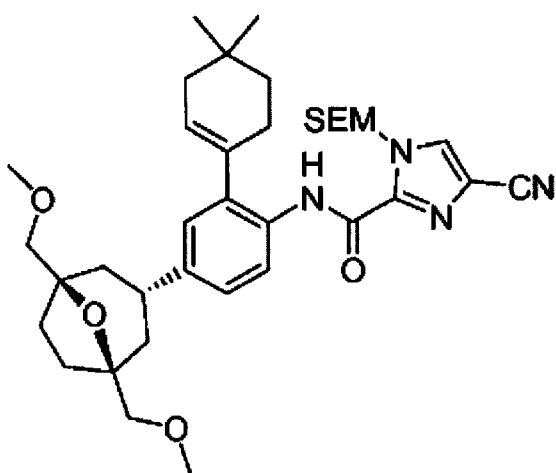
e) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (e) bằng cách sử dụng 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (thu được ở bước trên, 185mg, 0,500mmol), axit 4,4-dimetylcyclohexen-1-ylboronic (130mg, 0,550mmol). Sắc ký trên silicagel (0-15 % EtOAc/DCM) thu được 150mg (75%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu vàng nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{25}H_{37}NO_3$, 400,3 (M+H), theo thực nghiệm là 400,4.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

f) [4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (f) bằng cách sử dụng 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 140mg, 0,350mmol) và kali 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (như được điều chế trong công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2006189623 A1, 128mg, 0,420mmol). Sắc ký trên silicagel (5 % EtOAc/DCM) thu được 164mg (72%) của hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu vàng nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{36}H_{52}N_4O_5Si$, 649,4 (M+H), theo thực nghiệm là 649,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (g).

g) [4-((3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

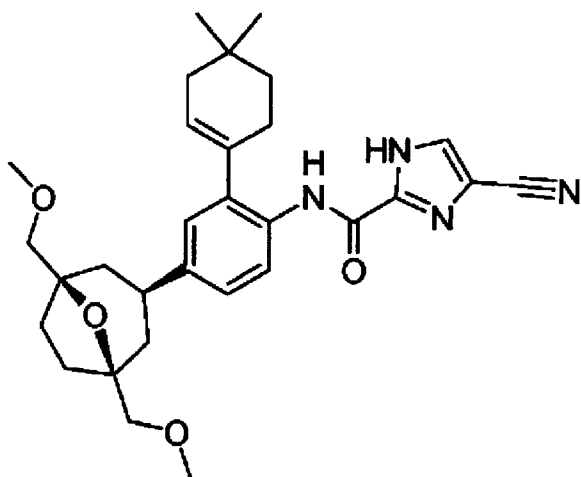
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (g) bằng cách sử dụng [4-[(3-endo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 150mg, 0,231mmol) và tetrabutyl-amoni florua monohydrat (181mg, 0,693mmol). Sắc ký trên silicagel (25% EtOAc/DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (102mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{30}H_{38}N_4O_4$, 519,3 (M+H), theo thực nghiệm là 519,0. 1H -NMR (CD_3OD ; 400MHz): δ 8,11 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,98 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,3Hz), 5,71 (m, 1H), 3,46 (d, 2H, J = 10,1Hz), 3,40 (d, 2H, J = 10,1Hz), 3,40 (m, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,17 (dd, 1H, J = 13,5, 6,7Hz), 2,06 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3Hz), 1,08 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{30}H_{38}N_4O_4$, 519,3 (M+H), theo thực nghiệm là 519,0.

Sự xác định cấu trúc được thực hiện trên cơ sở tương tự với [4-[(3-endo)-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-

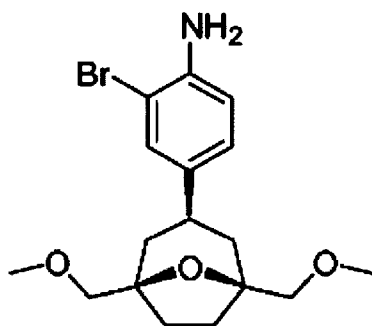
phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 5, bước (c)).

Ví dụ 7

[4-((3-exo)-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



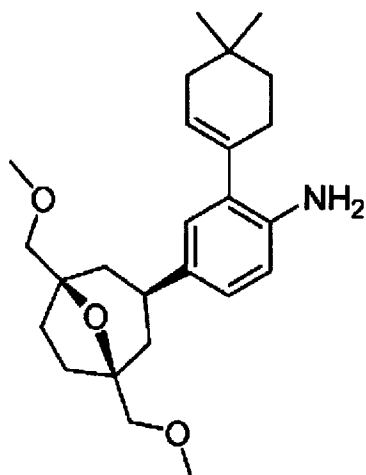
a) 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (d) bằng cách sử dụng 4-((3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenylamin (như được điều chế trong ví dụ 6, bước (c), 292mg, 1,00mmol), NBS (178mg, 1,00mmol). Sắc ký trên silicagel (0-10% EtOAc/DCM) thu được 185mg (50%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{17}H_{24}BrNO_3$, 370,1 (M+H), theo thực nghiệm là 370,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (d).

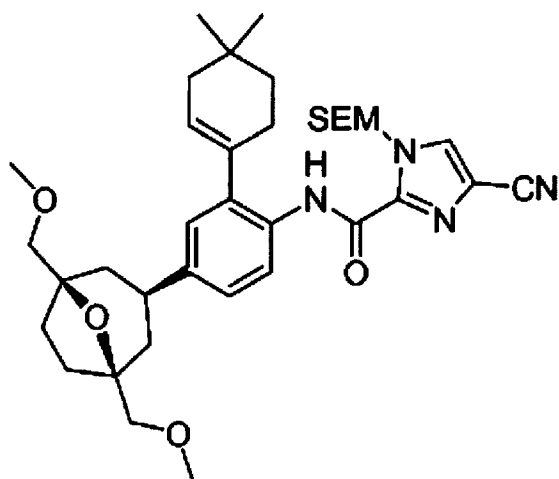
- b) 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (e) bằng cách sử dụng 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-brom-phenylamin (thu được ở bước trên, 185mg, 0,500mmol), axit 4,4-dimetylcyclohexen-1-ylboronic (130mg, 0,550mmol). Sắc ký trên silicagel (0-15 % EtOAc/DCM) thu được 156mg (78%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{25}H_{37}NO_3$, 400,3 (M+H), theo thực nghiệm là 400,3.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (d).

- c) [4-((3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xiano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (f) bằng cách sử dụng 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (thu được ở bước trên, 140mg, 0,350mmol) và kali 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (như được điều chế trong công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2006189623 A1, 128mg, 0,420mmol). Sắc ký trên silicagel (5% EtOAc/DCM) thu được 166mg (73%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu vàng nhạt. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{36}H_{52}N_4O_5Si$, 649,4 (M+H), theo thực nghiệm là 649,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (d).

d) [4-((3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

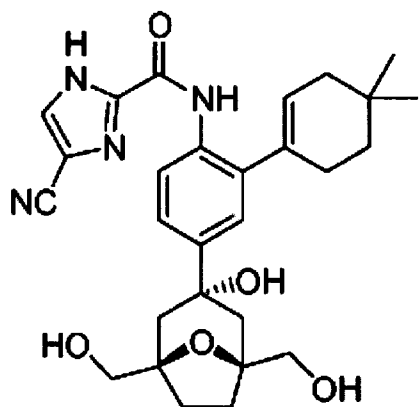
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 4, bước (g) bằng cách sử dụng [4-((3-exo)-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 150mg, 0,231mmol) và tetrabutylamoni florua monohidrat (181mg, 0,693mmol). Sắc ký trên silicagel (25% EtOAc/DCM) thu được hợp chất được nêu trong đề mục (86,4mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H -NMR (CD_3OD ; 400MHz): δ 8,11 (d, 1H, $J = 8,5Hz$), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,0Hz$), 7,09 (d, 1H, $J = 2,0Hz$), 5,73 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, $J = 10,1Hz$), 3,41 (d, 2H, $J = 10,1Hz$), 3,39 (s, 6H), 3,16 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,07 (m,

2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,59 (t, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 1,08 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$, 519,3 ($M+H$), theo thực nghiệm là 519,1.

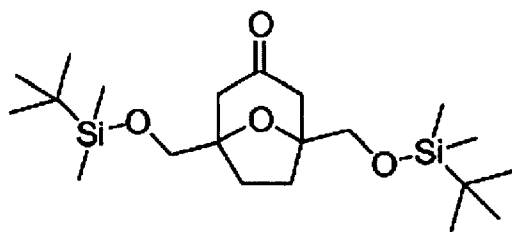
Sự xác định cấu trúc được thực hiện trên cơ sở tương tự với [4-[(3-exo)-1,5-bis-hydroxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 4, bước (g)).

Ví dụ 8

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-hydroxymethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic



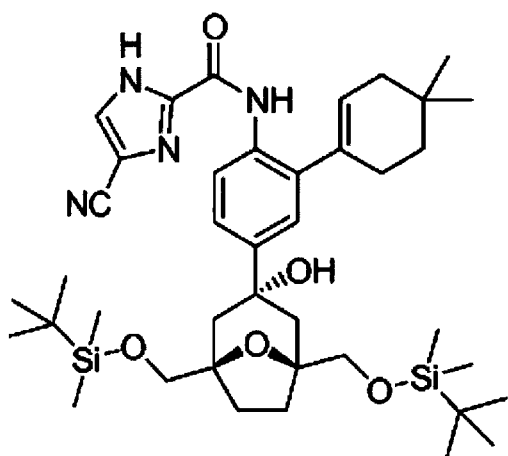
a) 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan-3-on



Hỗn hợp gồm 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-on (200mg, 4,84mmol)(Lee, K. and Cha, J. K., *J. Amer.*

Chem. Soc., 123:5590-5591 (2001)) và 5% Pd/C (30mg) trong 10mL MeOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H₂ (áp suất của quả bóng) trong 8 giờ. Chất xúc tác Pd được loại ra bằng cách lọc trên Xelit, và dịch lọc được cô đặc để thu được 200mg (100%) hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng dầu không màu. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₁H₄₂O₄Si₂, 415,2 (M+H), theo thực nghiệm là 415,1.

b) [4-[(3-exo)-1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-hydroxy-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Huyền phù của [4-brom-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (125mg, 0,314mmol) (được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) trong 2mL THF ở -40°C được bổ sung dung dịch i-PrMgCl (2M THF, 0,392mL, 0,785mmol) và hỗn hợp được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, dung dịch trong suốt này được làm lạnh xuống -78°C và dung dịch t-BuLi (1,7M trong pentan, 0,554mL, 0,942mmol) được bổ sung. Sau 15 phút ở -78°C dung dịch 1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan-3-on (200mg, 0,482mmol) (được điều chế trong bước trước) trong THF (2mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó, được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 5 phút nữa. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Lớp hữu cơ được làm khan

(Na₂SO₄) và được cô và hợp chất được nêu trong đề mục được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% EtOAc/DCM để thu được 116mg (51%) chất rắn màu trắng. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₄₀H₆₂N₄O₅Si₂, 717,4 (M+H-H₂O), theo thực nghiệm là 717,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (c).

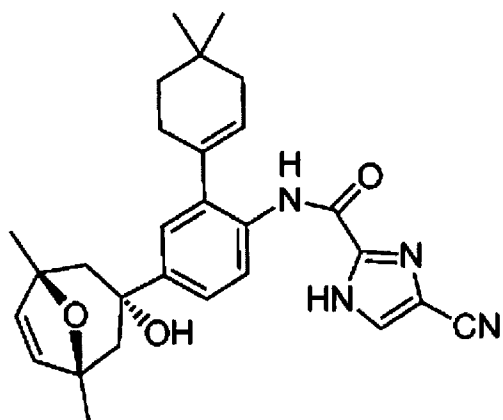
c) [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Dung dịch chứa [4-[1,5-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-3-endo-hydroxy-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (được điều chế trong bước trước, 110mg, 1,49mmol) trong THF (1mL) được xử lý bằng TBAF.H₂O (150mg, 5,75mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được rửa bằng H₂O (2 x 10mL) và nước muối (10mL) và được làm khan trên Na₂SO₄ và được cô. Chất rắn được nghiền thành bột bằng Et₂O và được lọc để thu được 50mg (69%) chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,21 (br s, 1 H), 9,73 (br s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,90 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 5,66 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 4,61 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 4 H), 2,22 - 2,29 (m, 4 H), 1,91 - 1,98 (m, 4 H), 1,70 - 1,76 (m, 2 H), 1,55 - 1,59 (m, 2 H), 1,47 - 1,52 (m, 2 H), 1,00 (s, 6 H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄N₄O₅, 507,2 (M+H), theo thực nghiệm là 507,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 9

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-((3-exo)-3-hydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

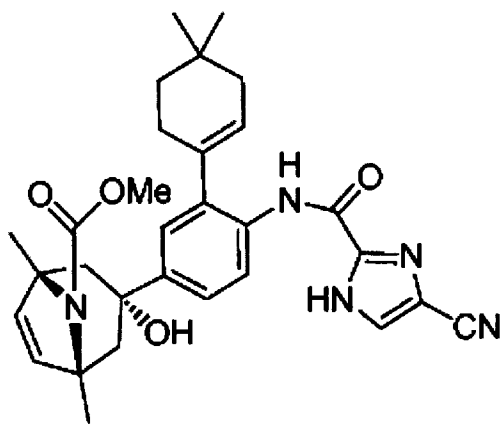


Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1, bước (f) bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*Chemistry-A European Journal* (1995), 1(6), 368-73). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 11,85 (br s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,69 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,3\text{Hz}$), 7,33 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,28 (s, 2H), 5,77 (br s, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,22-2,32 (m, 4H), 1,94-2,10 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (m, 2H), 1,10 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 473,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 473,1.

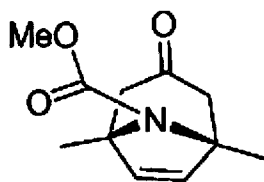
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 10

Metyl este của axit 3-(3-exo)-[4-[(4-xyano-1H-imidazol-2-carbonyl)-amino]-3-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-(3-exo)-3-hydroxy-1,5-dimetyl-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylic



a) Metyl este của axit 1,5-dimetyl-3-oxo-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ metyl este của axit 2,5-dimetyl-pyrol-1-carboxylic (US 4551540) và 1,1,3,3-tetrabromoaxeton bằng cách sử dụng phản ứng thêm vòng kiểu [4+3] quy trình của Kim và Hoffmann (*European Journal of Organic Chemistry* (2000), (12), 2195-2201). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{11}H_{15}NO_3$, 210,1 (M+H), theo thực nghiệm là 210,0.

b) Metyl este của axit 3-(3-exo)-[4-[(4-xyano-1H-imidazol-2-carbonyl)-amino]-3-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-(3-exo)-3-hydroxy-1,5-dimetyl-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylic

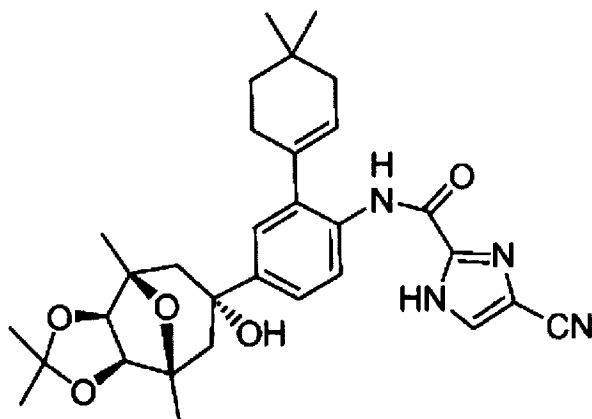
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1, bước (f) bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và metyl este của axit 1,5-dimetyl-3-oxo-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylic (thu được ở bước trên). 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 9,60 (s, 1H) 8,16 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,63 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,98 (s, 2H), 5,68 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 2,45 (d, 2H, $J = 15,2$ Hz), 2,20 (m, 2H), 2,00

(m, 2H), 1,81 (d, 2H, $J = 15,2\text{Hz}$), 1,59 (s, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,03 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$, 530,2 ($M+H$), theo thực nghiệm là 530,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 11

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(dimetylmetylendioxy)-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



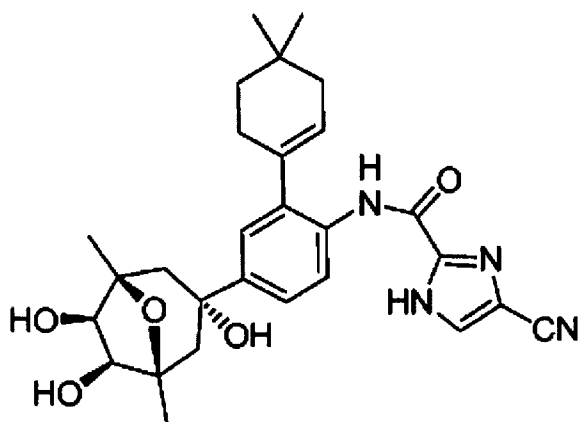
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1, bước (f) bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-on (như được điều chế theo quy trình trong *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1983), 56(9), 2680-99). ¹H-NMR (CDCl_3 ; 400MHz): δ 12,65 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,3\text{Hz}$), 7,59 (d, 1H, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,24 (d, 1H, $J = 2,3$), 5,70 (br s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, $J = 15,1\text{Hz}$),

1,18-1,53 (m, 17H), 1,03 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{31}H_{38}N_4O_5$, 547,2 (M+H), theo thực nghiệm là 547,1.

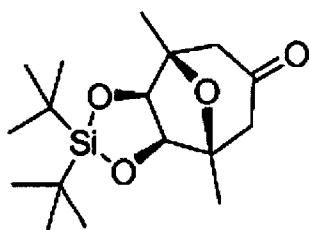
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 12

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-(3-exo)-3,6-exo,7-exo-trihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



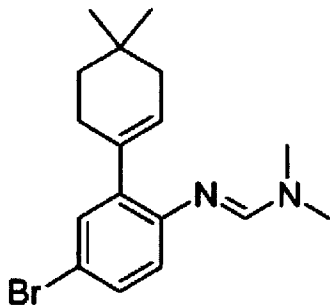
a) 4,4-di-tert-butyl-1,7-dimetyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-on



Dung dịch chứa 6,7-dihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan-3-on (*Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1983), 56(9), 2680-99, 550mg, 2,95mmol) trong DCE (20mL) được bổ sung imidazol (2,0g, 29mmol) và di-*tert*-butyldiclosilan (1,2mL, 5,9mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện Ar trong 48 giờ.

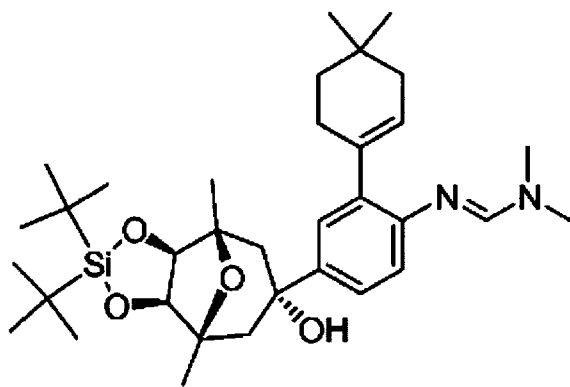
Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20mL) và lớp DCE được tách, được làm khan (Na_2SO_4) và được cô và phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel (5-20% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (869mg, 90%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 4,23 (s, 2H), 2,43 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 2,31 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 1,45 (s, 6H), 1,12 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

b) N'-[4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-N,N-dimetyl-formamidin



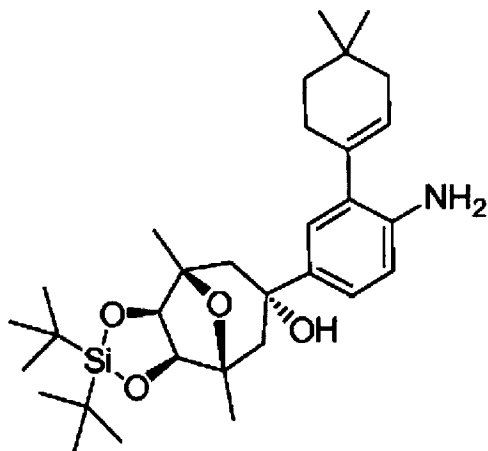
Dung dịch chứa 4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenylamin (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (a), 3,0g, 10mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (20mL) được đun nóng ở điều kiện hồi lưu trong điều kiện Ar trong 48 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silicagel (5-20% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (2,6g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 7,36 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,64 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,37 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,99 (s, 6H).

c) N'-[4-(9-exo)-[4,4-di-tert-butyl]-9-hydroxy-1,7-dimetyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo [5.3.1.0^{2,6}]undec-9-y]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-N,N-dimetyl-formamidin



Dung dịch chứa N'-[4-brom-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-formamidin (thu được ở bước trên, 335mg, 1,00mmol) trong THF, được bổ sung từng giọt BuLi (0,68mL 1,6M trong hexan, 1,1mmol) ở -78°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 45 phút và được xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa 4,4-di-tert-butyl-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-on (như được điều chế trong ví dụ này bước (a), 358mg, 1,1mmol) trong THF (5mL). Hỗn hợp thu được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp EtOAc được gộp lại, làm khan (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel (20% EtOAc/DCM-100% EtOAc) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (197mg, 34%). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$, 583,4 (M+H), theo thực nghiệm là 583,5.

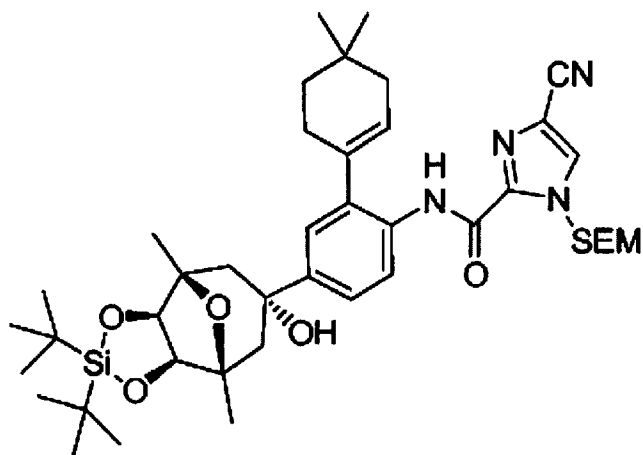
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (f).
 d) (9-exo)-[4-amino-3-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-4,4-di-tert-butyl-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ol



Dung dịch chứa N'-[4-(9-*exo*)-[4,4-di-*tert*-butyl-9-hydroxy-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-tricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-formamidin (như được điều chế trong bước trước, 180mg, 0,309mmol) trong isopropanol (0,5mL), được bổ sung hydrazin khan (0,3mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong điều kiện Ar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn thu được được xử lý bằng nước muối bão hòa (10mL) và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp EtOAc được gộp lại, làm khan (Na₂SO₄) và được cô và phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel (50% EtOAc/hexan-100% EtOAc) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (110mg, 67%). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₃₁H₄₉NO₄Si, 528,3 (M+H), theo thực nghiệm là 528,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (f).

e) [4-(9-*exo*)-(4,4-di-*tert*-butyl-9-hydroxy-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-tricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



(9-exo)-[4-amino-3-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-4,4-di-tert-butyl-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ol (thu được ở bước trên, 148mg, 0,28mmol) được cho phản ứng liên hợp với muối kali, axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic như được mô tả trong ví dụ 1, bước (b) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (205mg, hiệu suất 94%). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₄₂H₆₄N₄O₆Si₂, 777,4 (M+H), theo thực nghiệm là 777,8.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (f).

f) [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-((3-exo)-3,6-exo,7-exo-trihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

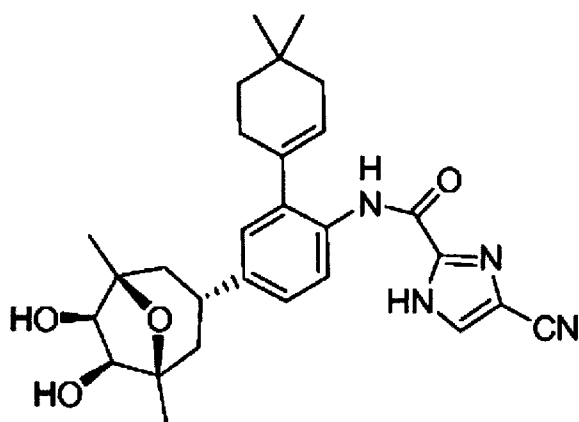
Dung dịch chứa 4-xyano-1-(2-trimet[4-(4,4-di-tert-butyl-(9-exo)-9-hydroxy-1,7-dimethyl-3,5,11-trioxa-4-sila-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên, 250mg, 0,321mg) trong DMF (2mL), được bổ sung TBAF hydrat rắn (419mg, 1,60mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng nước (10mL). Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp EtOAc được gộp lại, làm khan (Na₂SO₄) và cô. Phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel (50% EtOAc/hexan-100% EtOAc) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (115mg,

55%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8,18 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,01 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2\text{Hz}$), 7,30 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,00 (d, 2H, $J = 14,9\text{Hz}$), 1,92 (d, 2H, $J = 14,9\text{Hz}$), 1,61 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,30 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$, 507,2 (M+H), theo thực nghiệm là 507,3.

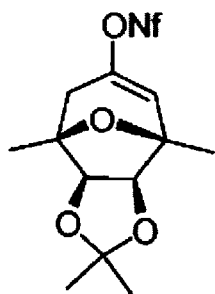
Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 13

[4-(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic

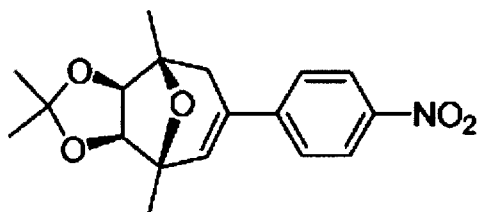


a) 1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflorbutan-1-sulfonic



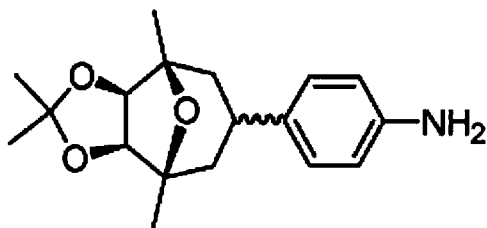
Dung dịch chứa 1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-on (*Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1983), 56(9), 2680-99, 386mg, 1,71mmol) trong THF (10mL) được làm lạnh xuống -78°C trong điều kiện Ar và được xử lý bằng diisopropylamit (LDA) (1,00mL dung dịch 2M trong heptan/THF/etylbenzen, 2mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 2 giờ và được xử lý từng giọt bằng nonaflo-1-butansulfonylflorua (0,60mL, 3,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm và được pha loãng bằng nước (10mL). Sản phẩm được chiết bằng ete (4x10mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khan (Na₂SO₄) và sản phẩm được tinh chế trên silicagel (0-2% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (546mg, 63%). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 5,78 (br s, 1H), 4,37 (d, 1H, J = 5,5Hz), 4,28 (d, 1H, J = 5,5Hz), 2,52 (dd, 1H, J = 17,6, 2,0Hz), 2,04 (d, 1H, J = 17,6, 1,4Hz), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

b) 1,4,4,7-tetrametyl-9-(4-nitro-phenyl)-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en



Sau đó, hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình liên hợp Suzuki-Miyaura của ví dụ 4, bước (b) bằng cách sử dụng axit 4-nitrophenylboronic (147mg, 0,880mmol) và 1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflo-butan-1-sulfonic (như được điều chế trên đây, 326mg, 0,641mmol). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 8,16 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,8Hz), 6,30 (br s, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 5,5Hz), 4,32 (d, 1H, J = 5,5Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 17,0, 1,7Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 17,0, 1,7Hz), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

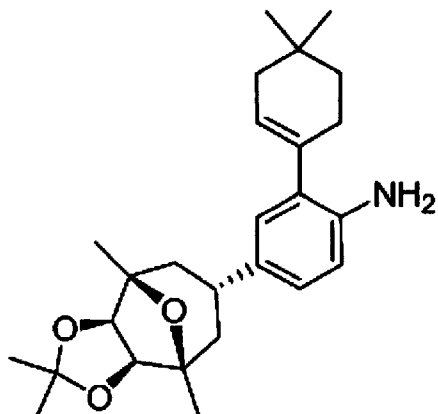
c) 4-(3-exo)-[1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl]-phenylamin và 4-(3-endo)-[1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl]-phenylamin



Dung dịch chứa 1,4,4,7-tetrametyl-9-(4-nitro-phenyl)-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en (như được điều chế trong bước trước) (145mg, 0,437mmol) trong EtOH (10mL) được hydro hóa trên 10% Pd/C (70mg) ở 50psi trong 1 giờ. Dung dịch này được lọc qua đệm Xelit và được cô để thu được 4-(3-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-phenylamin có lẫn 15% chất đồng phân 4-(3-exo) (118mg, 89%), chất này được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₈H₂₅NO₃, 304,1 (M+H), theo thực nghiệm là 304,3.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện ở bước cuối cùng (f).

d) 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-phenylamin

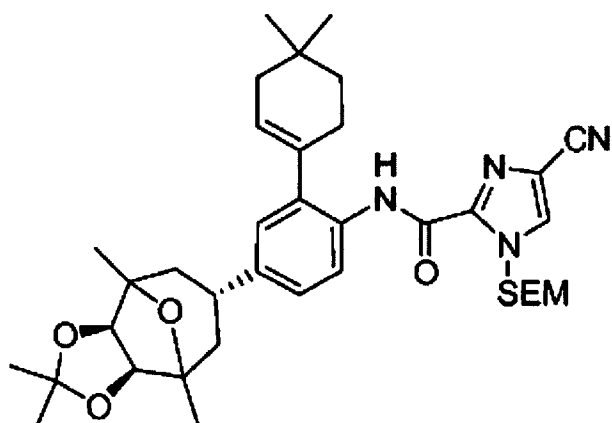


Dung dịch chứa hỗn hợp gồm 4-(3-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-phenylamin có lẫn khoảng 15% chất đồng phân-(3-exo) (như được điều chế trên đây, 350mg, 1,06mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung NBS (188mg, 1,05mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10mL) và nước (10mL). Lốp hữu cơ được tách, làm khan (Na₂SO₄) và cô trong chân không để thu được hỗn hợp gồm 2-brom-4-[(9-endo)-1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl]-phenylamin bị lẫn 15% 2-brom-4-[(9-exo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl]-phenylamin (404mg, 92%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện bằng cách sử dụng 1D ¹H NMR và 2D NOESY NMR.

Sau đó, hợp chất được nêu trong đề mục được tinh chế theo quy trình liên hợp Suzuki-Miyaura của ví dụ 15, bước (f) bằng cách sử dụng 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (28,3mg, 0,119mmol) và 2-brom-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-phenylamin bị lẫn khoảng 15% chất đồng phân 9-exo (như được điều chế trên đây, 38,2mg, 0,100mmol) và được tinh chế trên silicagel (20-100% EtOAc/hexan) để thu được chất đồng phân 9-endo của hợp chất được nêu trong đề mục (25mg, 61%) chứa khoảng 15% chất đồng phân 9-exo. Phổ khối, (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₆H₃₇NO₃, 412,3 (M+H), theo thực nghiệm là 412,3.

e) 4-xyano-1-(2[2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]-undec-9-yl)-phenylamin chứa khoảng 15% chất đồng phân exo (thu được ở bước trên, 439mg, 1,06mmol) được cho phản ứng liên hợp với muối kali, axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic như được mô tả trong ví dụ 1, bước (b) để thu được chất đồng phân 9-endo của hợp chất được nêu trong đề mục chứa khoảng 15% chất đồng phân exo (514mg, 73%) sau khi tinh chế trên silicagel (30-70% EtOAc-hexan): Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₃₇H₅₂N₄O₅Si, 661,3 (M+H), theo thực nghiệm là 660,9

f) 3- [4-(3-endo)-[6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

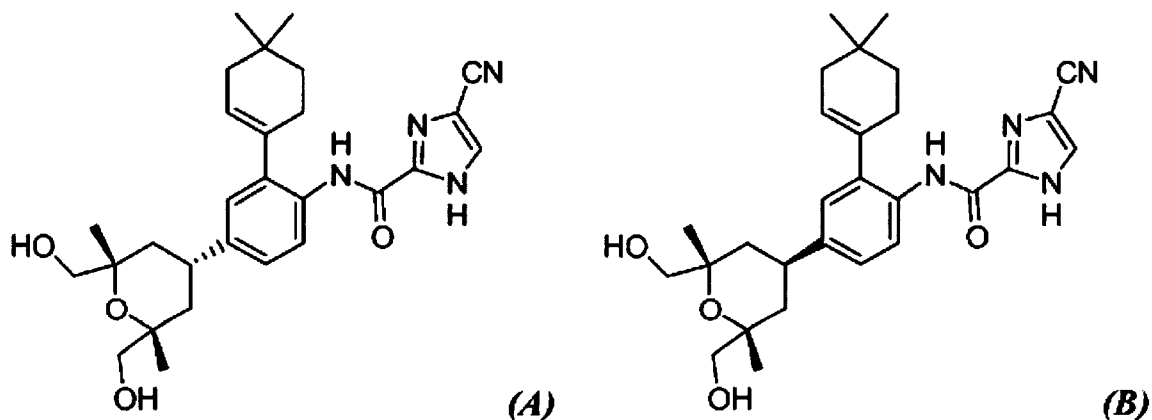
Dung dịch chứa [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-{(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxatrixyclo[5.3.1.0^{2,6}]-undec-9-yl)-phenyl}]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic chứa khoảng 15% chất đồng phân 9-exo (330mg, 0,500mmol) trong DCM (3mL) và EtOH (0,1mL), được bổ sung TFA (1mL). Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thu được được làm khan và lại làm hòa tan trong EtOH (5mL) và HCl 6N (10mL). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở điều kiện hồi lưu trong 6 giờ và EtOH được loại bỏ trong chân không và môi trường nước được trung hòa bằng dung dịch NaOH 6N. Sau đó, sản phẩm được chiết bằng DCM (3 x 10mL).

Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khan (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế trên silic oxit (20-100% EtOAc/hexan) để thu được chất đồng phân 3-endo (B) của hợp chất được nêu trong đề mục (147mg, 60%) bị lẫn 15% chất đồng phân 3-exo (A). Chất đồng phân endo; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): 8,18 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,95 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3\text{Hz}$), 7,04 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 5,73 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) 1,30 (s, 6H), 1,08 (s, 6H); Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$, 491,3 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 491,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện bằng cách sử dụng 1D ^1H NMR, ^1H NOE NMR và 2D NOESY NMR.

Ví dụ 14

[4-cis-(2-cis,6-cis-bis-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (A) và [4-trans-(2-cis,6-cis-bis-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (B)

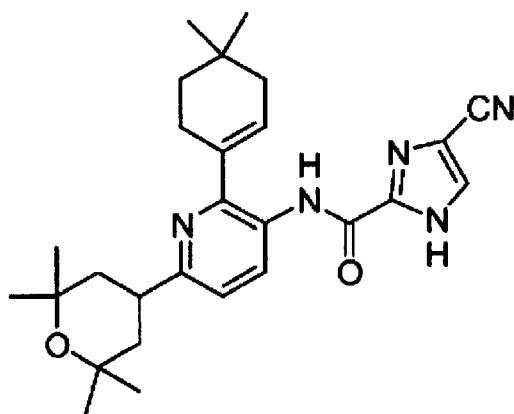


Dung dịch chứa hỗn hợp gồm 3-[4-(3-endo)-[6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic chứa khoảng 15% chất đồng phân 3-exo (như được điều chế trong ví dụ 13, bước (f), 217mg, 0,442mmol) trong MeOH (7mL)

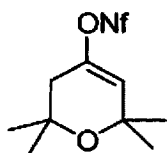
và nước (0,7mL), được bổ sung NaIO₄ (140mg, 0,654mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó, NaBH₄ (41,8mg, 1,1mmol) trong MeOH (0,2mL) được bổ sung từ từ và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn thu được được phân bố giữa EtOAc (20mL) và nước (20mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khan (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế trên silic oxit (50% EtOAc/hexan-2% MeOH/EtOAc) để thu được chất đồng phân 4-cis của hợp chất được nêu trong đề mục (135mg, hiệu suất 62%) chứa khoảng 15% chất đồng phân 4-trans. Chất đồng phân 4-cis: ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8,00 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,74 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,0Hz), 5,61 (br s, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,21 (s, 6H), 0,96 (s, 6H); Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₈H₃₆N₄O₄, 493,2 (M+H), theo thực nghiệm là 493,1.

Ví dụ 15

[2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

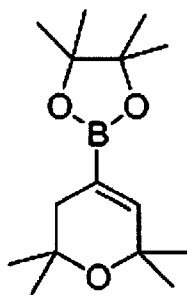


a) 2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonic



Lithi diisopropylamit (LDA) (69mL, 0,13 mol, dung dịch 2M trong heptan/THF/etylbenzen) được đặt trong bình ba cổ trong điều kiện Ar và được làm lạnh xuống -78°C . Hợp chất 2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-on (Ví dụ 20 từ WO 2005012220, 18g, 0,11mol) trong THF (500mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C , được khuấy trong 1 giờ, được làm lạnh trở lại xuống -78°C và được xử lý bằng từng giọt nonaflo1-butansulfonylflorua (24mL, 0,14mmol). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ và được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (200mL). Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khan (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel (0-2% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (29,3g, 68%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 5,79 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

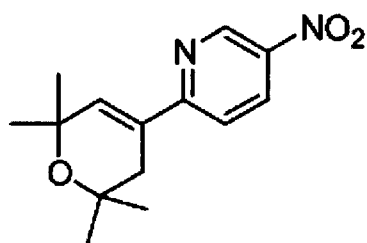
b) 2,2,6,6-tetrametyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran



2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflo-butan-1-sulfonic (như được điều chế trong bước trước, 43,8g, 0,100mol) được hòa tan trong DME khan (500mL) và được xử lý bằng bis(pinacolato)diboron (27,9g, 0,109mol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (1,60g, 2,90mmol) và KOAc (29,4g,

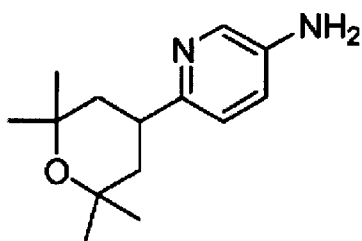
0,30mol) và được loại khí bằng sóng siêu âm trong điều kiện Ar. [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]-diclopaladi(II), phức chất với diclometan (1:1) (2,19g, 2,68mmol) được bổ sung và được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua đệm Xelit. Dịch lọc được cô và phần cặn thu được được sắc ký trên silicagel (0-2% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (17g, 64%). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 6,40 (t, 1H, J = 1,8Hz), 1,97 (d, 2H, J = 1,8Hz), 1,21 (s, 12H), 1,18 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

c) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin



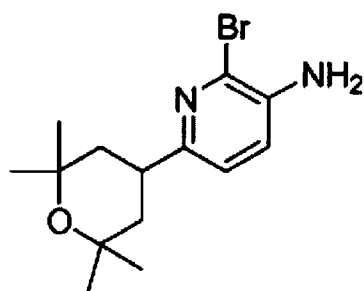
2,2,6,6-tetrametyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran (thu được ở bước trên) (18,5g, 0,069mol) được hòa tan trong dimetoxietan (DME) (350mL). Dung dịch thu được được xử lý bằng dung dịch 2M Na₂CO₃ (280mL, 0,560mol), LiCl (5,00g, 0,110mol) và 2-brom-5-nitropyridin (14,0g, 0,060mol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng sóng siêu âm trong 30 phút trong điều kiện Ar và sau đó, Pd(PPh₃)₄ (8,00g, 6,90mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong điều kiện Ar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc (3 x 150mL). Phần cặn được tinh chế trên silicagel bằng 2-10% EtOAc:hexan để thu được hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15,2g, 83%). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 9,40 (d, 1H, J = 2,8Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8Hz), 6,90 (t, 1H, J = 1,6Hz), 2,5 (d, 1H, J = 1,6Hz), 1,40 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

d) 6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin.



Dung dịch chứa 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin (thu được ở bước trên, 15,0g, 57,1mmol) trong EtOH (60mL) được bổ sung 10% Pd/C (7,00 g). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở 50psi áp suất hydro trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu be (12,7g, 95%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế gì thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 8,05 (br s, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,16 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 235,2 (M+H), theo thực nghiệm là 235,1.

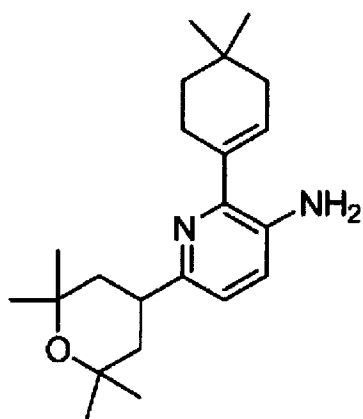
e) 2-brom-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin



Dung dịch chứa 6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên, 13,5g, 0,057mol) trong DCM (100mL) được bổ sung từng giọt dung dịch NBS vừa mới tái kết tinh (10,2g, 0,0570mol) trong DCM (300mL) ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 30 phút và sau đó, được xử lý bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (300mL). Pha hữu cơ được rửa bằng 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300mL) và nước (300mL), được làm khan (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu đỏ (17,1g, 95%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần

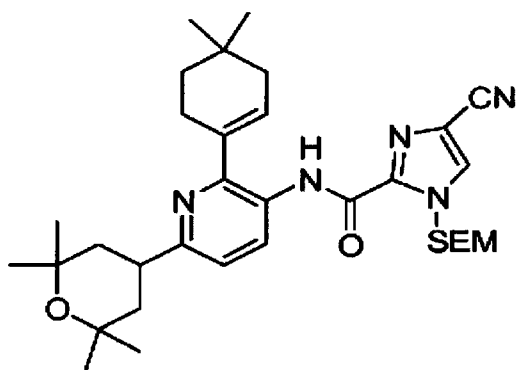
phải tinh chế gì thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6,95 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,91 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,03 (br s, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$, 313,2 và 315,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 313,2 và 315,1.

f) 2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin



Dung dịch 2-brom-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên, 17,0g, 0,054mol) trong DME (200mL) được bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2M (214mL, 0,428mol), LiCl (2,70g, 0,0600mol) và 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (15,3g, 0,064mol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng sóng siêu âm trong điều kiện Ar và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,20g, 5,30mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong điều kiện Ar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Sau khi cô, phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel bằng 2-20% EtOAc:hexan để thu được hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (14,8g, 80%). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$, 343,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 343,3.

g) 4-xyano-1-(2-[2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên, 10,0g, 0,029mol) được phản ứng liên hợp với muối kali của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic như được mô tả trong ví dụ 1, bước (b) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (15,8g, 92%) sau khi tinh chế trên silicagel (30-70 % EtOAc-hexan) dưới dạng chất rắn màu trắng: Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{33}H_{49}N_5O_3Si$, 592,3 (M+H), theo thực nghiệm là 592,4.

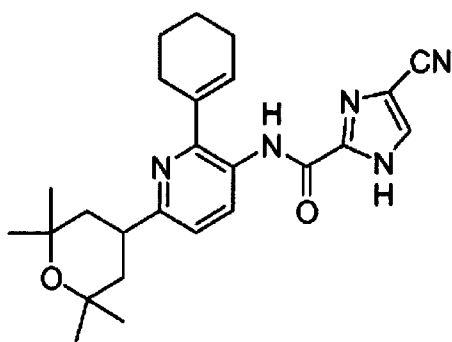
h) [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Dung dịch chứa 4-xyano-1-(2-[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ trước, 17,6g, 0,0290mol) trong DMF (30mL) được bổ sung TBAF hydrat rắn (16,6g, 0,0630mol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa EtOAc (200mL) và nước (200mL). Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được rửa bằng EtOAc (3 x100mL) và các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khan (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn thu được được làm khan trong chân không cao để loại hết DMF dư. Phần cặn được tinh chế trên silicagel (0-50% EtOAc/hexan). Sau đó, chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 25% ete/hexan và được chạy siêu âm trong 10 phút. Sản phẩm được thu gom bằng lọc hút và được làm khan trong lò chân không ở 60°C trong 12 giờ để thu được hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (10,2g, 75%.) 1H -NMR (DMSO;

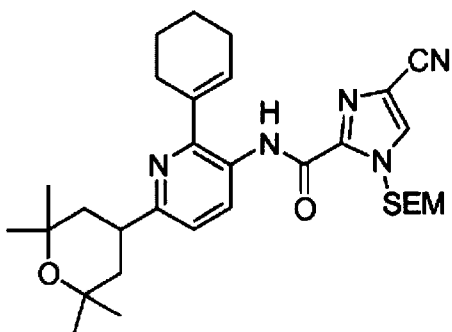
400MHz): δ 14,26 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,24 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,86 (br s, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (dd, 2H, $J = 12,9, 3,3\text{Hz}$), 1,48 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), 0,96 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 462,2 ($M+H$), theo thực nghiệm là 462,3.

Ví dụ 16

[2-xyclohex-1-enyl-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



a) [2-xyclohex-1-enyl-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



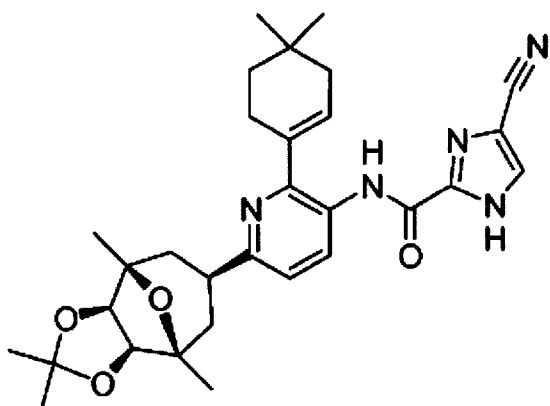
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-xyclohexenylboronic và 2-brom-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (như được điều chế trong ví dụ 15, bước (e)) bằng cách sử dụng quy trình của ví dụ 15, các bước (f) và (g). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$, 564,3 ($M+H$), theo thực nghiệm là 564,3.

b) [2-xyclohex-1-enyl-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

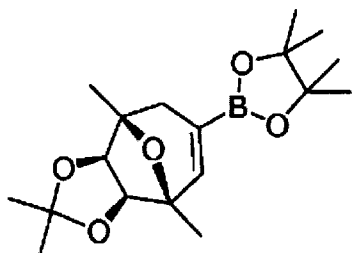
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ [2-xyclohex-1-enyl-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-imidazol-2-carboxylic như được mô tả trong ví dụ 15, bước (h). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 12,48 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,74 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,06 (br s, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,57 (t, 2H, $J = 12,8\text{Hz}$), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$, 434,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 434,2.

Ví dụ 17

[6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

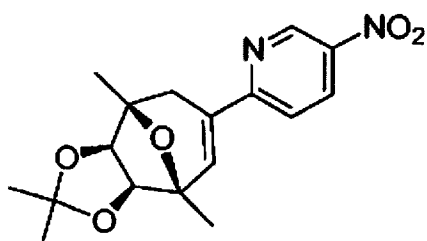


a) 1,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en



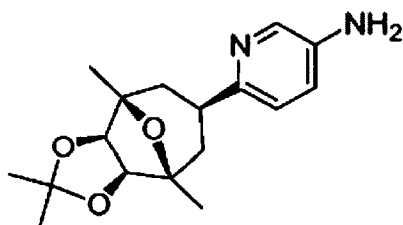
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 15, bước (b) bằng cách sử dụng 1,4,4,7-tetrametyl-3,5,11-trioxa-trixyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflorbutan-1-sulfonic (như được điều chế trong ví dụ 13, bước (a)). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 6,58-6,50 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 5,2Hz), 4,30 (d, 1H, J = 5,2Hz), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 12 H).

b) 1,5-dimetyl-3-(5-nitro-pyridin-2-yl)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 15, bước (c) bằng cách sử dụng 1,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en (thu được ở bước trên) và 2-brom-5-nitro-pyridin. Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₀N₂O₅, 333,1 (M+H), theo thực nghiệm là 333,1.

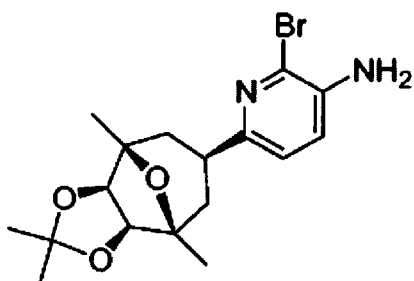
c) (3-exo)-(5-amino-pyridin-2-yl)-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan



Dung dịch chứa 1,5-dimetyl-3-(5-nitro-pyridin-2-yl)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-en (265mg, 0,795mmol, thu được ở bước trên) trong EtOH (20mL) được hydro hóa ở 1 atm có 5% Pd/C ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Xelit, bánh lọc được rửa bằng MeOH và

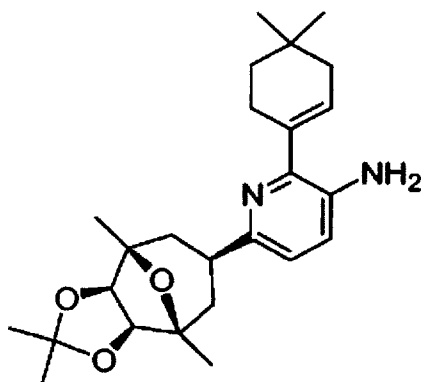
các dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được cho hấp thụ trong EtOH và quá trình hydro hóa được tiếp tục thông qua dụng cụ H-Cube dưới các điều kiện sau đây: nhiệt độ cột = 40°C; tốc độ dòng chảy = 1mL/phút; phương thức H₂ được kiểm soát, áp suất = 40 bar. Các dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (189mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₄N₂O₃, 305,2 (M+H), theo thực nghiệm là 305,2.

d) (3-exo)-(5-amino-6-brom-pyridin-2-yl)-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan



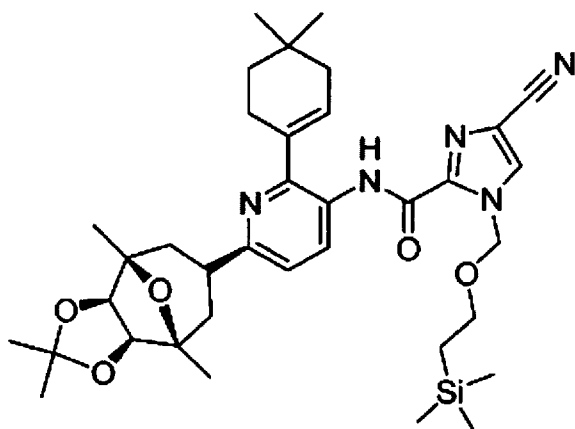
Dung dịch chứa (3-exo)-(5-amino-pyridin-2-yl)-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan (0,470g, 1,54mmol, thu được ở bước trên) trong axetonitril (10mL) được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng NBS dưới dạng dung dịch trong axetonitril (10mL). Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong EtOAc (50mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1 x 20mL) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (1 x 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khan trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột SPE Septra Si 50 40-g (Isco system: tốc độ dòng chảy = 20 mL/phút; dung môi rửa giải = 10% EtOAc-hexan trong 0-5 phút, sau đó là 10-40 % EtOAc-hexan trong 5-30 phút) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (513mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₇H₂₃N₂O₃Br, 385,1 (M+H), theo thực nghiệm là 385,2.

e) (3-exo)-[5-Amino-6-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 15, bước (f) bằng cách sử dụng (3-exo)-(5-amino-6-brom-pyridin-2-yl)-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan (thu được ở bước trên). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₅H₃₆N₂O₃, 413,3 (M+H), theo thực nghiệm là 413,3.

f) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 1, bước (b), bằng cách sử dụng (3-exo)-[5-amino-6-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan (thu được ở bước trên). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₃₆H₅₁N₅O₅Si, 662,4 (M+H), theo thực nghiệm là 662,4.

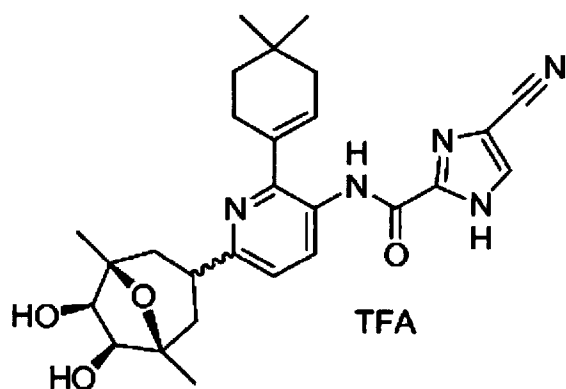
g) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế theo quy trình của ví dụ 2, bước (b), bằng cách sử dụng [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,67 (d, 1H, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,73 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,38-3,29 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$, 532,3 (M+H), theo thực nghiệm là 532,3.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [4-((3-exo)-1,5-bis-hydroxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 4, bước (g)).

Ví dụ 18

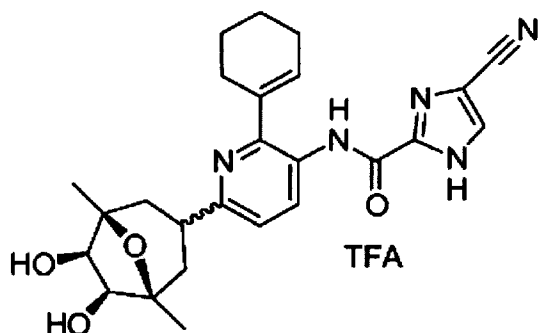
Muối axit trifloaxetic của [6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và muối axit trifloaxetic của [6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



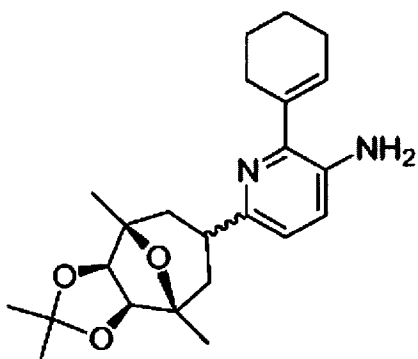
Dung dịch chứa [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (76,4mg, 0,144mmol, như được điều chế trong ví dụ 17, bước (g)) trong rượu isopropyl (IPA) (5mL) được xử lý từng giọt bằng 5,2M HCl trong IPA (5mL) và được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Lượng bổ sung HCl trong IPA (2,5mL, 5,2 M) được thêm vào trong khi vẫn tiếp tục gia nhiệt trong 3 giờ. Hỗn hợp được để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch nước HCl (5mL, 2 M) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và ở 45°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Tinh chế phân cực bằng RP-HPLC (C18) bằng 10-80 % CH₃CN trong 0,1% TFA/H₂O trong 25 phút thu được các hợp chất được nêu trong đề mục (28,6mg, 40%) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân với tỷ lệ 2:1 dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất đồng phân chính: ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 8,94-8,92 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,43-3,19 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,11-1,84 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,37-1,29 (s, 6H), 1,12 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₃₃N₅O₄, 492,3 (M+H), theo thực nghiệm là 492,2.

Ví dụ 19

muối axit trifloaxetic của [2-xyclohex-1-enyl-6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và muối axit trifloaxetic của [2-xyclohex-1-enyl-6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

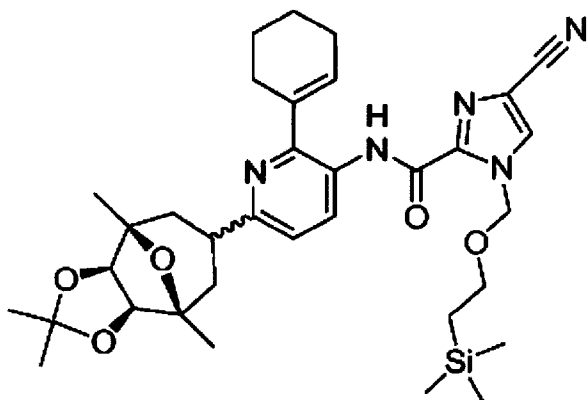


a) (3-exo)-[5-Amino-6-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan và (3-endo)-[5-amino-6-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan



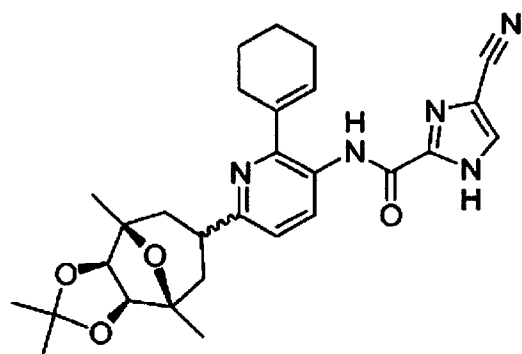
Các hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ (3-exo)-(5-amino-6-brom-pyridin-2-yl)-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan (như được điều chế trong ví dụ 17, bước (d)) và axit xyclohexen-1-ylboronic theo quy trình trong ví dụ 15, bước (f). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{23}H_{32}N_2O_3$, 385,2 (M+H), theo thực nghiệm là 385,3.

b) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic và [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Các hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ hỗn hợp gồm (3-exo)-[5-amino-6-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan và (3-endo)-[5-amino-6-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-2-yl]-1,5-dimetyl-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-8-oxa-bixyclo[3.2.1]octan (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 1, bước (b). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{34}H_{47}N_5O_5Si$, 634,3 (M+H), theo thực nghiệm là 634,3.

c) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Các hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidindioxy)-1,5-dimetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-

pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilyl-etoxyethyl)-1H-imidazol-2-carboxylic và [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-1,5-dimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimethylsilyl-etoxyethyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 2, bước (b), lấy DMF thay cho THF. Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}N_5O_4$, 504,3 (M+H), theo thực nghiệm là 504,3.

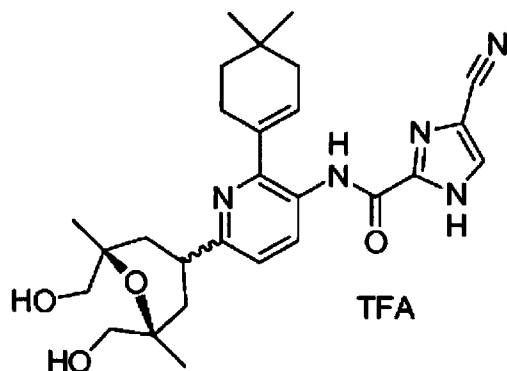
d) Muối axit trifloaxetic của [2-xyclohex-1-enyl-6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và muối axit trifloaxetic của [2-xyclohex-1-enyl-6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Các hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-1,5-dimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropylidendioxy)-1,5-dimethyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-(xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 18. Thu được hỗn hợp chất đồng phân với tỷ lệ 2:1. Chất đồng phân chính: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400MHz): δ 8,88-8,77 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 6,26-6,19 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,40-3,12 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 6H), 1,33 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{25}H_{29}N_5O_4$, 464,2 (M+H), theo thực nghiệm là 464,3.

Ví dụ 20

Muối axit trifloaxetic của [(4-cis)-(2-cis,6-cis-bis-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic và muối axit trifloaxetic của [(4-trans)-(2-cis,6-cis-

bis-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

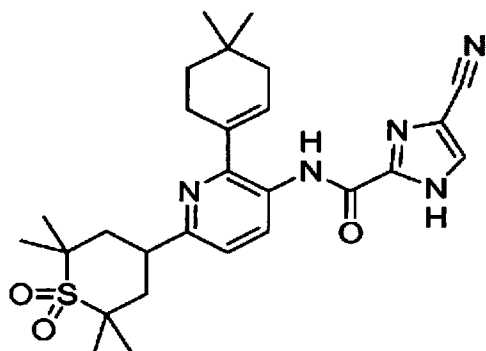


Dung dịch muối axit trifloaxetic của [6-(6-exo,7-exo-dihydroxy-1,5-dimethyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (235mg, 0,479mmol, như được điều chế trong ví dụ 18) trong MeOH (20mL) và nước (2mL) được xử lý bằng NaIO₄ (154mg, 0,718mmol) ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. NaBH₄ (54,3mg, 1,44mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được tôi bằng NaOH (3mL, 2M nước) và được rót vào EtOAc (75mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng 1M HCl trong nước, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và nước muối (1 x 25mL mỗi loại). Các lớp nước gộp lại được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL), và các lớp hữu cơ gộp lại được làm khan trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột SPE Septra Si 50 40-g (Isco system: tốc độ dòng chảy = 40 mL/phút; dung môi rửa giải = 50% EtOAc-hexan trong 0-5 phút, sau đó là 50-100 % EtOAc-hexan trong 5-30 phút, 100 % EtOAc trong 10 phút, sau đó là 10% MeOH-EtOAc cho đến khi tất cả các đỉnh được rửa giải). Các phần chứa hợp chất được nêu trong đề mục được tinh chế thêm bằng RP-HPLC (C18) bằng 10-80% CH₃CN trong 0,1% TFA/H₂O trong 25 phút để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (28,0mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 9,03 (d, 1H, J = 8,8Hz), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,8Hz), 6,28-6,22 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H),

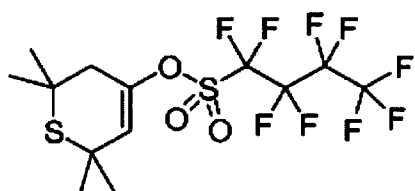
1,70-1,63 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,14 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{27}H_{35}N_5O_4$, 494,3 (M+H), theo thực nghiệm là 494,3.

Ví dụ 21

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

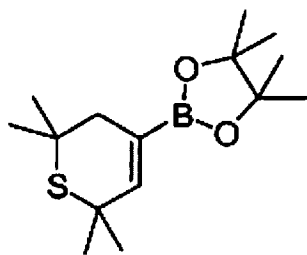


a) 2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflô-butan-1-sulfonic



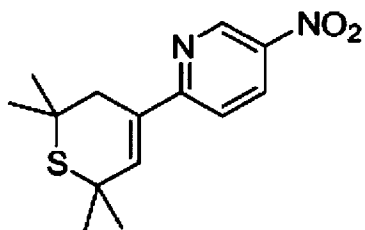
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-thiopyran-4-on (*J. Org. Chem.* (1970), 35(3), 592) theo quy trình của ví dụ 15, bước (a). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 5,81-5,76 (m, 1H), 2,49 (d, 2H, J = 1,6Hz), 1,47 (s, 6H), 1,43 (s, 6H).

b) 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-[1,3,2]dioxaborolan



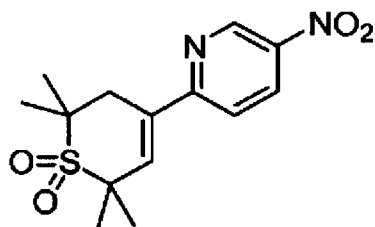
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflo-butan-1-sulfonic (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 15, bước (b). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): δ 6,43-6,40 (m, 1H), 2,27 (d, 2H, $J = 2,0\text{Hz}$), 1,40 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,28 (s, 12 H).

c) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-pyridin



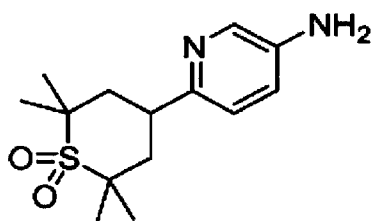
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-[1,3,2]dioxaborolan (thu được ở bước trên) và 2-brom-5-nitro-pyridin theo quy trình của ví dụ 15, bước (c). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 279,1 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 279,2.

d) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin



Dung dịch chứa 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-pyridin (0,300g, 1,08mmol, thu được ở bước trên) trong MeOH (15mL) được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng oxon (984mg, 3,23 mmol trên cơ sở hàm lượng KHSO₅) dưới dạng dung dịch trong nước (1,5mL). Bể nước đá được loại ra, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khan trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột SPE Septra Si 50 25-g (Isco system: tốc độ dòng chảy = 20 mL/phút; dung môi rửa giải = 5 % EtOAc-hexan trong 0-3 phút, sau đó là 5-15 % EtOAc-hexan trong 5-30 phút) để thu được sản phẩm nêu trong đề mục này (322mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₄H₁₈N₂O₄S, 311,1 (M+H), theo thực nghiệm là 311,0.

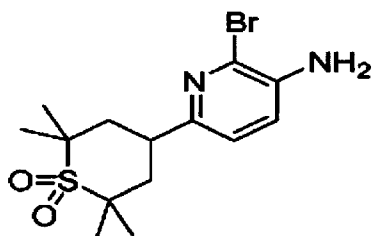
e) 6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin



Dung dịch chứa 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-pyridin (322mg, 1,04mmol, thu được ở bước trên) trong MeOH (10mL) được hydro hóa bằng 5% Pd/C và 1 atm H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Xelit, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Các dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột SPE Septra Si 50 25-g (Isco system: tốc độ dòng chảy = 20 mL/phút; dung môi rửa giải = 10 % EtOAc-hexan trong 0-3 phút, sau đó là 10-50% EtOAc-hexan trong 5-30 phút, sau đó là 50-65% EtOAc-hexan trong 40 phút, sau đó là 65-100% EtOAc-hexan trong 40 phút) để thu được hợp chất được nêu trong đề mục này (187mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu

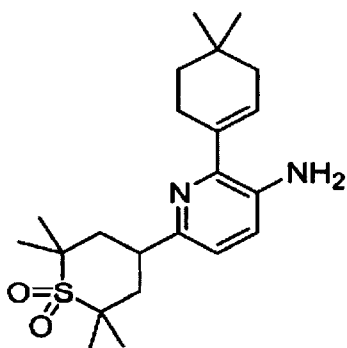
trắng nhờ. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{14}H_{22}N_2O_2S$, 283,1 (M+H), theo thực nghiệm là 283,1.

f) 2-brom-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 17, bước (d). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{14}H_{21}N_2O_2SBr$, 361,1/363,1 (M+H), theo thực nghiệm là 361,1/363,1.

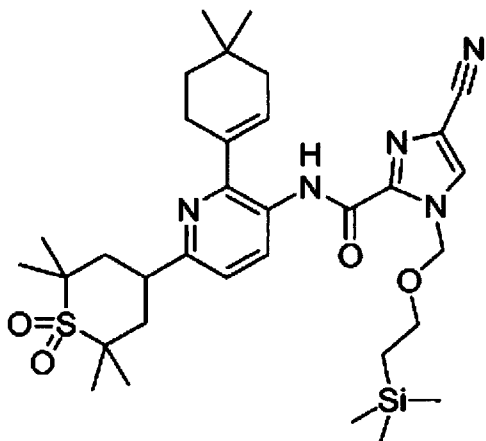
g) 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2-brom-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên) và 4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan theo quy trình của

ví dụ 15, bước (f). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{22}H_{34}N_2O_2S$, 391,2 (M+H), theo thực nghiệm là 391,3.

h) [2,(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-ylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 1, bước (b). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{33}H_{49}N_5O_4SSi$, 640,3 (M+H), theo thực nghiệm là 640,3.

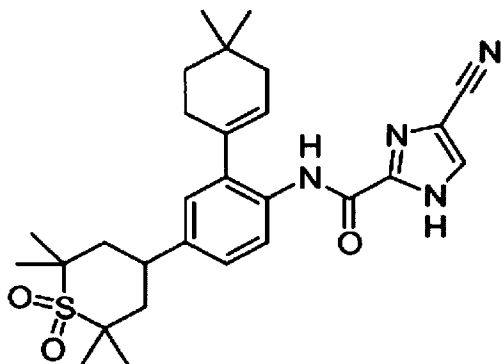
i) [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ [2,(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 1, bước (c) sau đó là, tạo thành bazơ tự do bằng $NaHCO_3$. 1H -NMR ($CDCl_3$; 400MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, $J = 9,2Hz$), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 9,2Hz$), 6,02-5,95 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,60-2,42 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,43

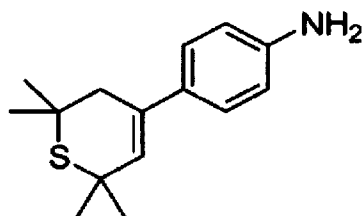
(s, 6H), 1,13 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{27}H_{35}N_5O_3S$, 510,3 (M+H), theo thực nghiệm là 510,3.

Ví dụ 22

[2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

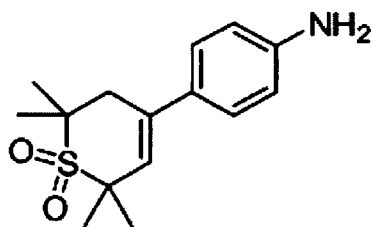


a) 4-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-phenylamin



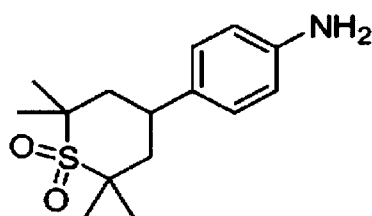
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl este của axit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflo-butan-1-sulfonic (như được điều chế trong ví dụ 21, bước (a)) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamin theo quy trình của ví dụ 15, bước (c). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{15}H_{21}NS$, 248,1 (M+H), theo thực nghiệm là 248,2.

b) 4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin



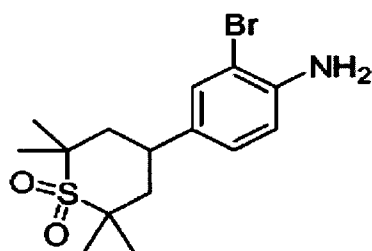
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 4-(2,2,6,6-tetrametyl-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-phenylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 21, bước (d). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{15}H_{21}NO_2S$, 280,1 (M+H), theo thực nghiệm là 280,2.

c) 4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin



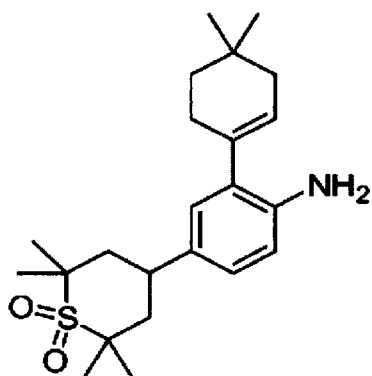
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 21, bước (e). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với $C_{15}H_{23}NO_2S$, 282,1 (M+H), theo thực nghiệm là 282,3.

d) 2-brom-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin



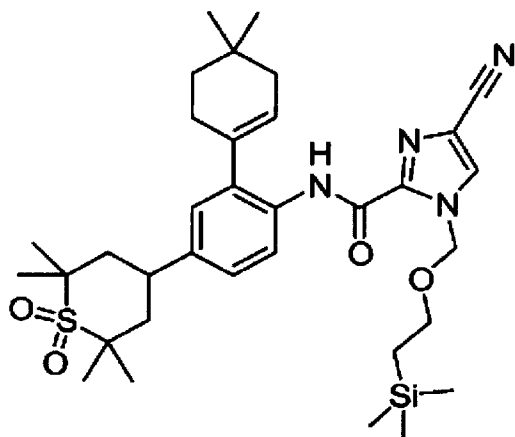
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 17, bước (d). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₁₅H₂₂NO₂SBr, 360,1/362,2 (M+H), theo thực nghiệm là 360,2/362,2.

e) 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2-brom-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 15, bước (f). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₃H₃₅NO₂S, 390,2 (M+H), theo thực nghiệm là 390,3.

f) [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic



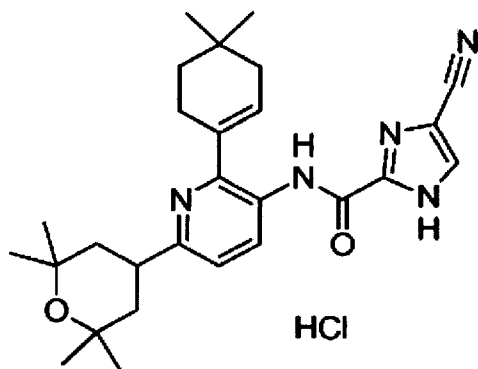
Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ 2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-phenylamin (thu được ở bước trên) theo quy trình của ví dụ 1, bước (b). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₃₄H₅₀N₄O₄SSi, 639,3 (M+H), theo thực nghiệm là 639,0.

g) [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế từ [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-imidazol-2-carboxylic (thu được ở bước trên) theo quy trình trong ví dụ 1, bước (c). ¹H-NMR (CDCl₃; 400MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,0Hz) 7,05 (d, 1H, J = 2,4Hz), 5,81-5,75 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,66 (s, 6H) 1,64-1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,12 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₈H₃₆N₄O₃S, 509,3 (M+H), theo thực nghiệm là 509,1.

Ví dụ 23

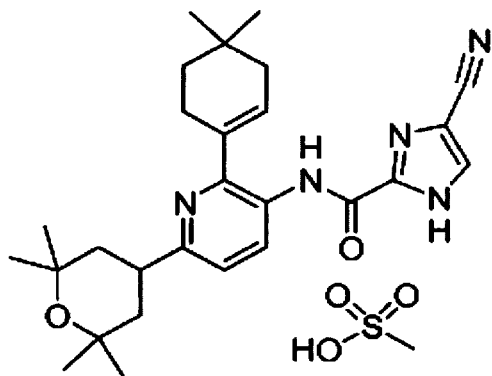
muối hydroclorua của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Dung dịch chứa [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (49,2mg, 0,107mmol, như được điều chế trong ví dụ 15, bước (h)) trong EtOH (2mL) được xử lý bằng HCl (26,6μL, 0,107mmol, 4M trong dioxan) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Các dung môi được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được làm khan trong chân không cao qua đêm. Chất rắn được làm tan trong lượng tối thiểu của EtOH (900μL) bằng sóng siêu âm và đun nóng. Trong khi làm ấm, dung dịch được xử lý từ từ bằng các hexan (3mL) đến điểm đục. Hỗn hợp được gia nhiệt lần nữa cho đến khi trong suốt, các thành lợ được nạo ra, và hỗn hợp được để nguội. Chất rắn được lọc và được để khô trong không khí để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (20mg, 38%) tinh thể màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 9,17 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,38-6,32 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (s, 6H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₃₅N₅O₂, 462,3 (M+H), theo thực nghiệm là 462,3.

Ví dụ 24

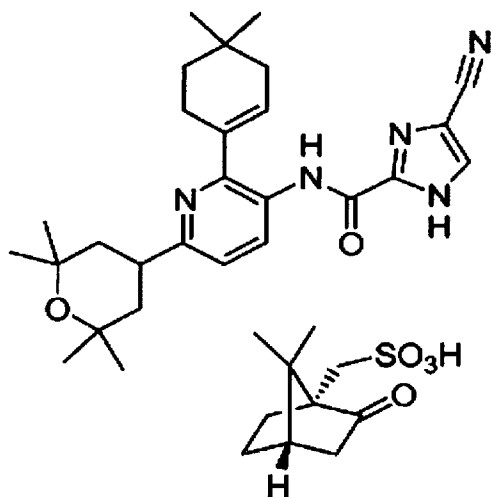
Muối axit metansulfonic của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Dung dịch chứa [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (50,0mg, 0,108mmol, như được điều chế trong ví dụ 15, bước (h)) trong EtOH (2mL) được xử lý bằng axit metansulfonic (7,0μL, 0,108mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các dung môi được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được sấy khô trong chân không cao qua đêm. Chất rắn được hòa tan trong lượng tối thiểu của EtOH (2mL) bằng sóng siêu âm và đun nóng. Trong khi làm ấm, dung dịch được xử lý từ từ bằng các hexan (3mL) đến điểm đục. Hỗn hợp được gia nhiệt lần nữa cho đến khi trong suốt, các thành lợ được nạo ra, và hỗn hợp được để nguội. Chất rắn được lọc và được để khô trong không khí để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (24mg, 40%) dưới dạng tinh thể màu trắng. Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₃₅N₅O₂, 462,3 (M+H), theo thực nghiệm là 462,3.

Ví dụ 25

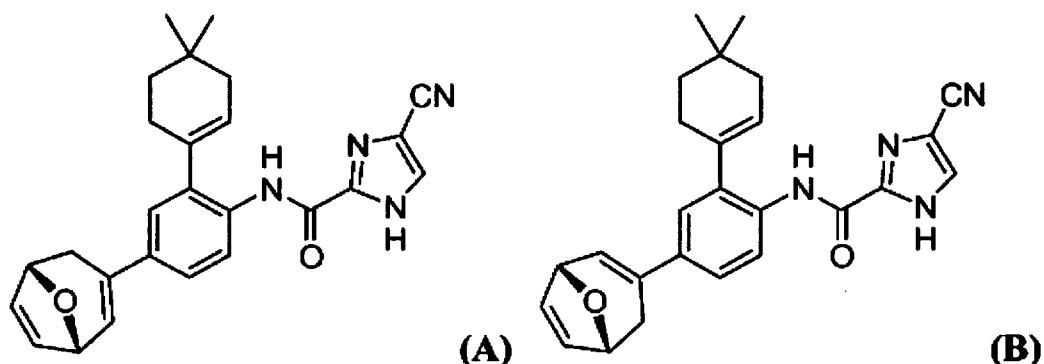
Muối axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic



Dung dịch chứa [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyno-1H-imidazol-2-carboxylic (52,4mg, 0,113mmol, như được điều chế trong ví dụ 15, bước (h)) trong EtOH (2mL) được xử lý bằng axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic (26,4mg, 0,113mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các dung môi được làm bay hơi trong chân không, và phần còn lại được sấy khô trong chân không cao qua đêm. Chất rắn được hòa tan trong lượng tối thiểu của EtOH (1mL) bằng sóng siêu âm và đun nóng. Trong khi làm ấm, dung dịch được xử lý từ từ bằng hexan cho đến khi nhìn thấy chất kết tủa đầu tiên ở bề mặt của dung dịch. Hỗn hợp được khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong khi nguyên liệu tiếp tục kết tủa. Chất rắn được lọc và được để khô trong không khí để thu được hợp chất được nêu trong đề mục (66,2mg, 84%) dưới dạng tinh thể màu trắng. ¹H-NMR (CD₃OD; 400MHz): δ 9,17 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,39-6,32 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 7H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (m, 9H), 0,87 (s, 3H). Phổ khối (APCI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₇H₃₅N₅O₂, 462,3 (M+H), theo thực nghiệm là 462,3.

Ví dụ 26

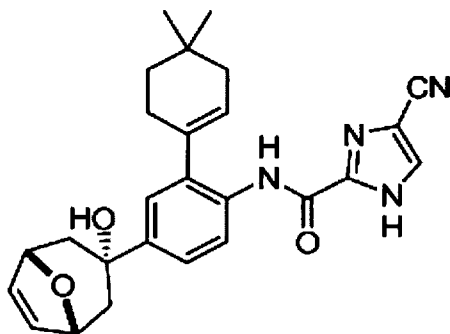
N-(4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-yl)-2-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)phenyl)-4-xyano-1H-imidazol-2-carboxamit (A) và N-(4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien-3-yl)-2-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)phenyl)-4-xyano-1H-imidazol-2-carboxamit (B)



Dung dịch chứa 4-xyano-N-(2-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-4-(3-exo)-3-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-carboxamit (như được điều chế trong ví dụ 27, 37mg, 0,083mmol) trong DCM (2mL) ở 0°C được bổ sung thionyl clorua (20mg, 0,16mmol) trong 0,5mL DCM. Hỗn hợp phản ứng được phép để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, được xử lý bằng phức chất MeLi-CuI (0,49mmol) trong 2mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút và sau đó, được tủa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (10mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 20mL), được làm khan (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (5% MeOH-CHCl₃) để thu được 14mg (40%) các hợp chất được nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với C₂₆H₂₆N₄O₂, 427,2 (M+H), theo thực nghiệm là 427,1.

Ví dụ 27

4-xyano-N-(2-(4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-4-((3-exo)-3-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-carboxamit

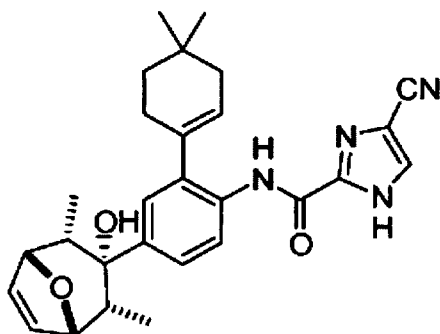


Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 8, bước b bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*European Journal of Organic Chemistry* (2000), 12, 2195-2201); ^1H NMR (400MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,30 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H) 7,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,65 (br s, 1H), 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 4,49 (s, 1H), 2,16 (dd, $J = 14,2, 4,2$ Hz, 4H), 1,96 (br s, 2 H), 1,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 2 H), 1,49 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,00 (s, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 445,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 445,1.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxa-bixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 28

4-xyano-N-(2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-(2-endo-4-endo-dimetyl)--8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl)phenyl)-1H-imidazol-2-carboxamit

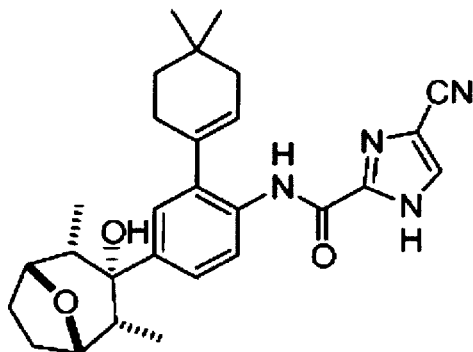


Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 8, bước b bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 2-endo-4-endo-dimetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*Tetrahedron* (1988), 44(16), 5151). ^1H NMR (400MHz; CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H) 5,63 (dt, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,52 - 0,62 (m, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 473,2 (M+H), theo thực nghiệm là 473,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 29

4-xyano-N-(2-(4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-(2-endo,4-endo-dimetyl)-1,5-dimetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pheny]-1H-imidazol-2-carboxamit

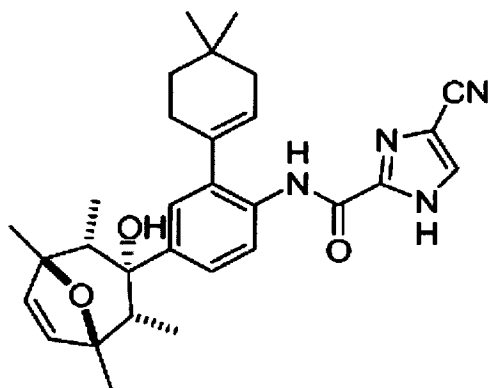


Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 8, bước b bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 2-endo-4-endo-dimetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-on (*Tetrahedron* (1988), 44(16), 5151). ^1H NMR (400MHz; CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 5,76 (br s, 1 H), 4,18 - 4,22 (m, 2 H), 2,25 - 2,43 (m, 6 H), 2,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 2 H) 1,71 - 1,77 (m, 2 H), 1,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 1,10 (s, 6 H) 0,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 475,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 475,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 30

4-xyano-N-(2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-(2-endo,4-endo-dimetyl)-1,5-dimetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]phenyl)-1H-imidazol-2-carboxamit



Hợp chất được nêu trong đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 8, bước b bằng cách sử dụng [4-brom-2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (c)) và 2-endo-4-endo-1,5-dimetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (*J Amer Chem Soc*, (1978), 100(6), 1765-77). ^1H NMR (400MHz; CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 4H), 1,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 0,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H). Phổ khối (ESI, m/z): Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$, 501,2 ($\text{M}+\text{H}$), theo thực nghiệm là 501,2.

Sự xác định hóa học lập thể tương đối được thực hiện trên cơ sở tương tự với [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-4-[(3-exo)-3-hydroxy-1,5-bis-metoxymetyl-8-oxabixyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl]-phenyl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (như được điều chế trong ví dụ 1, bước (f)).

Ví dụ 31

Muối sulfat của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

Huyền phù của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (24,8mg, 0,0537mmol), như được điều chế trong ví dụ 15, trong axetonitril (1,0mL) được gia nhiệt để thu được dung dịch. Dung dịch axit sulfuric đậm đặc (0,0062mL)

trong nước (0,5mL) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng. Thể tích dung dịch bị giảm bớt thông qua việc làm bay hơi bằng khí nitơ thổi (xấp xỉ 1,0mL). Sau đó, dung dịch này được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong lọ được bịt kín. Sau đó, tinh thể thu được được gom thông qua lọc và được để khô trong không khí. Chất rắn màu trắng được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X (PXRD), phân tích nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC), phân tích nhiệt trọng lượng (TGA), và nhiễu xạ tia X tinh thể đơn. DSC của muối sulfat biểu thị đỉnh thu nhiệt cực đại là 241 độ bách phân (độ C). PXRD của sản phẩm muối sulfat được thể hiện trong Fig.1 và các đỉnh nổi bật được thể hiện trong bảng dưới đây.

Báo cáo về tình hình đỉnh (28 đỉnh, Max P/N (số phần tối đa)
= 37,9)

[MT_1058_96_3.raw] rigaku_cu, comment line

ĐỈNH: 21-pts/Bộ lọc parabol, Ngưỡng=0,0, điểm cắt(cutoff)=0,0%, BG=3/0,6, Đỉnh-trên cùng=Summit

		BG					FWHM
		(glucoza					(bán độ
2-Theta	d(Å)	huyết)	Độ cao	I%	Diện tích	I%	rộng
							vạch phổ)
3,3108	26,6644	583	39	0,6	550	0,6	0,24
6,1903	14,266	926	1985	30,9	24961	29,2	0,214
6,5701	13,4421	744	6420	100	85576	100	0,227
9,2704	9,5319	666	343	5,3	7138	8,3	0,354
11,5099	7,6818	678	535	8,3	7650	8,9	0,243
12,4103	7,1264	723	454	7,1	5198	6,1	0,195
12,9899	6,8097	731	801	12,5	11747	13,7	0,249
14,0503	6,298	704	358	5,6	4649	5,4	0,221
14,7302	6,0088	710	316	4,9	4557	5,3	0,245
16,1501	5,4836	735	897	14	12087	14,1	0,229
16,8681	5,2518	842	117	1,8	890	1	0,129
17,3702	5,1011	816	1048	16,3	20457	23,9	0,332
18,5898	4,7691	809	1043	16,2	17554	20,5	0,286
19,8095	4,4781	829	1013	15,8	14571	17	0,245
20,8298	4,261	899	335	5,2	6464	7,6	0,328
21,1102	4,205	930	171	2,7	6551	7,7	0,651
21,6705	4,0975	978	537	8,4	10680	12,5	0,338
22,111	4,0169	982	236	3,7	4437	5,2	0,32
22,8897	3,882	889	95	1,5	1587	1,9	0,284
23,6107	3,765	867	615	9,6	12474	14,6	0,345
24,9701	3,5631	771	351	5,5	5360	6,3	0,26
25,6908	3,4647	746	33	0,5	422	0,5	0,217
26,4892	3,3621	722	85	1,3	1205	1,4	0,241
27,3297	3,2606	704	211	3,3	3384	4	0,273
28,3492	3,1456	729	169	2,6	3085	3,6	0,31
29,1107	3,065	736	98	1,5	1081	1,3	0,188
29,8104	2,9946	681	135	2,1	2593	3	0,327
31,1698	2,8671	654	50	0,8	815	1	0,277

Các đỉnh 2-Theta tiêu biểu của sản phẩm muối sulfat được thể hiện dưới đây:

6,1903
6,5701
11,5099
12,4103
12,9899

14,0503
14,7302
16,1501
17,3702
18,5898
19,8095
21,6705
23,6107
24,9701

Ví dụ 32

Muối natri của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (Dạng A)

Huyền phù của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (23,1mg, 0,0500mmol), như được điều chế trong ví dụ 15, trong etanol (1,0mL) được bổ sung dung dịch natri hydroxit (1,0N; 0,055mL; 0,055mmol). Dung dịch được để bay hơi trong bình hồ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tinh thể màu trắng được tạo ra và được đặc trưng bởi PXRD và TGA (tổn hao khối lượng 6,1%). PXRD của Dạng A của muối natri được thể hiện trong Fig.2 và các đỉnh nổi trội được đưa ra trong bảng dưới đây.

Báo cáo về tình hình đỉnh (27 đỉnh, Max P/N = 25,0)

[MT_1058_110_1.raw] rigaku_cu, comment line

ĐiNH: 23-pts/Bộ lọc parabol, Ngưỡng=1,0, điểm cắt=0,0%, BG=3/0,6, Đỉnh-trên cùng=Summit

2-Theta	d(Å)	BG	Độ cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
5,47	16,1427	731	3085	100	67721	100	0,373
6,8695	12,8569	761	648	21	15965	23,6	0,419
7,7112	11,4552	794	67	2,2	664	1	0,168
8,6899	10,1673	803	144	4,7	3133	4,6	0,37
9,2697	9,5325	780	32	1	302	0,4	0,16
10,0912	8,7583	775	49	1,6	2004	3	0,695
10,4306	8,4741	770	85	2,8	2056	3	0,411
11,208	7,888	758	36	1,2	483	0,7	0,228
11,9471	7,4016	832	49	1,6	419	0,6	0,145
12,3902	7,1379	808	241	7,8	5472	8,1	0,386
13,3096	6,6468	803	93	3	1324	2	0,242
14,3697	6,1588	914	191	6,2	6112	9	0,544
14,7099	6,0171	898	229	7,4	9027	13,3	0,67
16,0095	5,5314	927	171	5,5	4263	6,3	0,424

16,9507	5,2263	933	63	2	3406	5	0,919
17,3107	5,1185	927	169	5,5	2823	4,2	0,284
18,5489	4,7795	1117	351	11,4	5454	8,1	0,264
19,4892	4,551	1264	228	7,4	4366	6,4	0,326
20,0508	4,4247	1264	240	7,8	3965	5,9	0,281
20,491	4,3307	1241	46	1,5	1090	1,6	0,403
20,9324	4,2403	1128	119	3,9	1642	2,4	0,235
22,7096	3,9124	983	71	2,3	1451	2,1	0,347
23,5503	3,7746	932	90	2,9	1647	2,4	0,311
25,6499	3,4701	875	56	1,8	1475	2,2	0,448
26,6305	3,3446	829	32	1	732	1,1	0,389
28,0294	3,1807	786	50	1,6	1186	1,8	0,403
29,1306	3,063	753	38	1,2	895	1,3	0,4

Các đỉnh 2-Theta tiêu biểu của sản phẩm muối natri Dạng A được thể hiện dưới đây:

5,470
6,870
8,690
12,390
14,370
14,710
16,010
17,311
18,549
19,489
20,051

Ví dụ 33

Muối natri của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (Dạng B)

Huyền phù của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (26,1mg, 0,0556mmol), như được điều chế trong ví dụ 15, trong axetonitril (1,0mL) được bổ sung dung dịch natri hydroxit (1,0N; 0,062mL; 0,062mmol) để thu được dung dịch dạng sương mù. Sau đó, nước (0,44mL) được bổ sung làm cho dung dịch này trở

nên trong suốt. Sau đó, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi để thu được chất rắn vô định hình. Sau đó, chất rắn này được hòa tan trong diethyl ete (1,0mL) và propylen glycol (0,009mL). Heptan (2,0mL) được bổ sung làm cho hỗn hợp trở thành dạng nhũ tương. Hỗn hợp được để qua đêm trong lọ hở. Nguyên liệu dạng tinh thể hình thành được gom và được đặc trưng bởi PXRD và TGA (tổn hao khối lượng 31,0%). PXRD của muối natri dạng B được thể hiện trong Fig.3 và các đỉnh nổi trội được đưa ra trong bảng dưới đây.

Báo cáo về tình hình đỉnh (29 đỉnh, Max P/N = 10,8)

[MT_1058_101_1.raw] rigaku_cu, comment line

ĐIỂM: 21-pts/Bộ lọc parabol, Ngưỡng=1,0, điểm cắt=0,0%, BG=3/0,6, Đỉnh-trên cùng=Summit

2-Theta	d(Å)	BG	Độ cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
4,9097	17,9838	1004	952	97,5	11090	66,1	0,198
5,4497	16,2028	1074	976	100	16773	100	0,292
6,13	14,4062	995	698	71,5	8522	50,8	0,208
7,5895	11,6387	814	68	7	845	5	0,211
8,1899	10,7868	820	539	55,2	6957	41,5	0,219
8,7499	10,0976	813	171	17,5	1903	11,3	0,189
9,8485	8,9736	793	49	5	907	5,4	0,315
10,8097	8,1777	797	271	27,8	4977	29,7	0,312
11,9294	7,4126	825	68	7	1246	7,4	0,312
12,25	7,2193	823	75	7,7	2842	16,9	0,644
12,65	6,9919	853	51	5,2	526	3,1	0,175
13,7894	6,4166	860	142	14,5	3339	19,9	0,4
14,1102	6,2714	868	67	6,9	2452	14,6	0,622
15,1702	5,8355	901	307	31,5	4287	25,6	0,237
15,9882	5,5388	1060	224	23	3092	18,4	0,235
16,4312	5,3904	1068	172	17,6	5863	35	0,579
17,5691	5,0438	1047	223	22,8	2952	17,6	0,225
18,5695	4,7742	1121	586	60	10430	62,2	0,303
19,1098	4,6405	1164	37	3,8	373	2,2	0,171
19,7089	4,5007	1245	85	8,7	841	5	0,168
20,0485	4,4252	1272	40	4,1	1797	10,7	0,764
20,5504	4,3183	1190	361	37	6575	39,2	0,31
21,2081	4,1858	1139	74	7,6	1590	9,5	0,365
21,4894	4,1317	1125	112	11,5	2809	16,7	0,426
22,93	3,8752	1043	90	9,2	2236	13,3	0,422
24,1099	3,6882	967	51	5,2	665	4	0,222
24,7916	3,5883	958	61	6,3	747	4,5	0,208
25,6508	3,47	928	138	14,1	2247	13,4	0,277
26,4302	3,3694	879	105	10,8	2183	13	0,353

Các đỉnh 2-Theta tiêu biểu của sản phẩm muối natri dạng B được thể hiện dưới đây:

4,910
 5,450
 6,130
 8,190
 8,750
 10,810
 15,170
 15,988
 16,431
 17,569
 18,570
 20,550

Mẫu nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng D/Max Rapid, Contact (Rigaku/MSC, The Woodlands, TX, Mỹ), mà nó sử dụng phần mềm kiểm soát của nó RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, phiên bản 1.0.0 ([®]1999 Rigaku Co.). Ngoài ra, phần mềm phân tích được sử dụng là phần mềm thể hiện RINT Rapid, phiên bản 1.18 (Rigaku/MSC), và JADE XRD Pattern Processing, các phiên bản 5.0 và 6.0 ([®]1995-2002, Materials Data, Inc.).

Đối với phân tích PXRD, các tham số thu nhận là như sau: nguồn là Cu với dòng K ở 1,5406Å; giàn x-y là cầm tay; kích cỡ ống chuẩn trực là 0,3mm; ống mao dẫn (Charles Supper Company, Natick, MA, Mỹ) có đường kính trong là 0,3mm; phương thức phản xạ được sử dụng; điện năng đến ống tia X là 46 kV; cường độ dòng điện đến ống tia X là 40 mA; trục Omega quay trong biên độ là 0-5 độ ở mức vận tốc là 1 độ/phút; trục Phi quay một góc là 360 độ ở mức vận tốc là 2 độ/giây; ống chuẩn trực 0,3mm; thời gian thu gom là 60 phút; nhiệt độ là nhiệt độ trong phòng; và thiết bị gia nhiệt thì không được sử dụng. Mẫu được đưa vào nguồn tia X trong mao quản thủy tinh giàu nguyên tố bo.

Ngoài ra, các tham số phân tích là như sau: khoảng tích phân 2-theta là 2-60 độ; khoảng tích phân Chi là 0-360 độ; số phân đoạn Chi là 1; kích cỡ bước được sử dụng là 0,02; tiện ích tích phân là cylint; phương pháp chuẩn hóa được sử dụng; số lần tối là 8; Omega offset là 180; và Chi và Phi offsets là 0.

Phân tích DSC được thực hiện bằng cách sử dụng máy đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân Q1000 (TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ), thiết bị này sử dụng Advantage for QW-Series, phiên bản 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0 (©2001 TA Instruments-Water LLC). Ngoài ra, phần mềm phân tích được sử dụng là Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT, phiên bản 3,1E;Build 3.1.0.40 (©2001 TA Instruments-Water LLC).

Đối với phân tích DSC, khí sục rửa được sử dụng là nitơ khô, nguyên liệu làm chuẩn là nồi nhôm rỗng được gấp nếp, và mức sục rửa mẫu là 50 mL/phút.

Phân tích TGA được thực hiện bằng cách sử dụng máy phân tích nhiệt trọng Q500 (Q500 Thermogravimetric Analyzer) (TA Instruments, New Castle, DE, Mỹ), thiết bị này sử dụng Advantage for QW-Series, phiên bản 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0 (©2001 TA Instruments-Water LLC). Ngoài ra, phần mềm phân tích được sử dụng là Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT, phiên bản 3,1E;Build 3.1.0.40 (©2001 TA Instruments-Water LLC).

Đối với tất cả các thử nghiệm TGA, khí sục rửa được sử dụng là nitơ khô, sục rửa cân bằng là 40 mL/phút N₂, và mức sục rửa mẫu là 60 mL/phút N₂.

IV. Kết quả sinh học

A. Thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh phân cực huỳnh quang

Quá trình tự phosphoryl hóa, thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh phân cực huỳnh quang được dùng để xác định hiệu lực ức chế c-fms do các hợp chất có công thức I được chọn thể hiện. Thử nghiệm này được thực hiện trong vi đĩa 96 lỗ đen (LJL BioSystems). Đệm thử nghiệm được dùng là 100mM axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin 1-etansulfonic (HEPES), pH 7,5, 1mM 1,4-dithio-DL-threitol (DTT), 0,01% (thể tích/thể tích) Tween-20. Các hợp chất được pha loãng trong đệm thử nghiệm chứa 4% dimethylsulfoxit (DMSO) ngay trước khi thử nghiệm. 5μL hợp chất được cho vào mỗi lỗ, sau đó là, bổ sung 3μL hỗn hợp chứa 33nM c-fms (Johnson & Johnson PRD) và 16,7mM MgCl₂ (Sigma) trong đệm thử nghiệm. Phản ứng kinaza được khơi mào bằng cách bổ sung 2μL của 5mM ATP (Sigma) trong đệm thử nghiệm. Các nồng độ cuối

cùng trong thử nghiệm là 10nM c-fms, 1mM ATP, 5mM MgCl₂, 2 % DMSO. Các phản ứng đối chứng được tiến hành trong mỗi đĩa: trong các lỗ đối chứng âm và dương, đệm thử nghiệm (được tạo 4% trong DMSO) được dùng để thay thế cho hợp chất; ngoài ra, các lỗ đối chứng dương tiếp nhận 1,2μL của 50mM axit etylendiamintetraaxetic (EDTA).

Các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Vào cuối thời kỳ ủ, phản ứng được dập tắt bằng 1,2μL của 50mM EDTA (EDTA không được bổ sung vào các lỗ đối chứng dương ở thời điểm này; xem trên đây). Sau giai đoạn ủ 5 phút, mỗi lỗ tiếp nhận 10μL của hỗn hợp 1:1:3 của lần lượt là kháng thể kháng phosphotyrosin, 10X, chất đồng vị xanh PTK, 10X (được lắc xoáy), đệm pha loãng FP (tất cả được mua từ PanVera, cat. # P2837). Đĩa được đập lại, ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sự phân cực huỳnh quang được đọc trên Analyst. Các thông số được thiết lập trên công cụ là: bộ lọc kích thích 485nm; bộ lọc phát xạ 530nm; độ cao Z: phần giữa lỗ; yếu tố G: 0,93. Dưới những điều kiện này, các chỉ số phân cực huỳnh quang của các đối chứng dương và đối chứng âm lần lượt là xấp xỉ 300 và 150 và được dùng để xác định mức ức chế 100% và mức ức chế 0% của phản ứng c-fms. Chỉ số IC₅₀ đã ghi nhận là giá trị trung bình của ba lần đo độc lập.

Thử nghiệm đại thực bào được lấy từ tủy xương chuột do CSF-1-thúc đẩy

Các đại thực bào được thu nhận bằng cách nuôi cấy tủy xương chuột trong alpha-MEM được bổ sung 10% FCS và 50 ng/ml CSF-1 tái tổ hợp của chuột trong đĩa nghiên cứu vi khuẩn. Vào ngày thứ sáu, các đại thực bào được gỡ ra khỏi đĩa, được rửa, và tái tạo huyền phù đến 0,05 triệu tế bào/ml trong alpha-MEM chứa 10% FCS. Một trăm ul của huyền phù tế bào được phân bố cho mỗi lỗ trong đĩa nuôi cấy 96 lỗ. Các lỗ được bổ sung thêm nửa phần bổ sung của 50ul môi trường chứa 15 ng/ml CSF-1, 3μM Indometacin, và 3X của dãy pha loãng của các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào được nuôi cấy trong 30 giờ ở 37 độ và 5% CO₂. Trong suốt sáu giờ cuối, môi trường nuôi cấy được bổ sung thêm 30ul của môi trường chứa chất pha loãng

bromodeoxyuridin (BrDU) tỷ lệ 1:500. Vào cuối giai đoạn nuôi cấy, những đĩa này được quay ở mức 1000 vòng/phút trong 1 phút và 130ul của môi trường được loại ra bằng ống pipet và được thay bằng 150ul dung dịch hãm trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch hãm được loại khỏi những đĩa này và những đĩa này được để khô trong không khí. Sự kết hợp BrDU vào các tế bào đã được làm khô và cố định được định lượng bằng cách sử dụng ELISA đặc thù.

Bảng 1 liệt kê kết quả thử nghiệm của các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế

Bảng 1

Ví dụ số	FMS IC ₅₀ (μM)	BMDM IC ₅₀ (μM)
1	0,00086	0,0032
2	0,00043	0,037
3	0,00065	0,0093
4	0,00072	0,0066
5	0,00047	0,0047
6	0,0027	0,0050
7	0,0020	0,0033
8	0,00042	0,041
9	0,0011	0,0048
10	0,0035	0,040
11	0,0018	0,0025
12	0,00066	0,036
13	0,00081	0,0029
14	0,0011	0,0047
15	0,0029	0,0061
16	0,0014	0,0082
17	0,0046	0,037
18	0,00072	0,010
19	0,0029	0,027
20	0,00041	0,0065
21	0,0089	0,018
22	0,0020	0,0036
26	0,0071	0,059
27	0,00066	0,0069
28	0,016	0,069
29	0,014	0,088
30	0,099	Không được xác định

B. Viêm khớp do SCW gây ra ở chuột

Mục đích: Viêm đa khớp xảy ra trên chuột Lewis cái sau khi cho dùng các thành phần thành tế bào liên cầu khuẩn (streptococcal cell wall-SCW) theo phương thức dùng trong màng bụng. Các con chuột này có giai đoạn không ăn mòn cấp tính (các ngày 3-7) là pha bổ sung và phụ thuộc bạch cầu trung tính và mô hình giải quyết. Giai đoạn ăn mòn mãn tính bắt đầu vào khoảng ngày mười và phụ thuộc vào sự phát triển khả năng miễn dịch tế bào T đặc hiệu với SCW, và có thể là với chính kháng nguyên. Mẫu do SCW kích thích thì được dùng cho thử nghiệm dược học ít thường xuyên hơn mẫu viêm khớp do collagen hoặc do chất phụ trợ gây ra, nhưng mỗi mẫu dự báo chính

xác tiềm năng kháng viêm của các chất ức chế-TNF. Giai đoạn mãn tính của mẫu SCW là phụ thuộc đại thực bào. Bởi vì sự vượt trội của dữ liệu cho thấy vai trò quan trọng đối với các đại thực bào trong RA (viêm đa khớp dạng thấp), nên chúng tôi chọn giai đoạn mãn tính của các mẫu viêm khớp do SCW để nghiên cứu khả năng của các hợp chất được chọn của sáng chế trong việc làm giảm viêm khớp mãn tính và mòn xương.

Phương pháp: Chuột Lewis cái (80-100gm mỗi con) được mua từ Charles River. Các polyme peptidoglycan-polysaccharit thành tế bào liên cầu khuẩn (PG-PS 10S) được mua từ BD (Cat#210866). PG-PS 10S được khuấy trong 30 giây để trộn kỹ nguyên liệu này và được chiếu sóng siêu âm ở mức năng lượng thấp (mức 6) trong 3 phút bằng thiết bị chiếu sóng siêu âm kiểu đầu dò trước khi tiêm. Vào ngày 0, sáu mươi con chuột được gây mê bằng cách sử dụng isofluran, và được tiêm trong màng bụng bằng 15 μ g ramoza/gram thể trọng (BW) ở phần tư phía dưới bên trái của bụng. Mười con chuột được xử lý theo cách tương tự bằng dung dịch muối tiệt trùng.

Vào ngày 5, các con chuột được tiêm PG-PS 10S là có đáp ứng viêm khớp giai đoạn cấp tính rõ nét trên cơ sở sưng khớp được ngẫu nhiên chia thành các nhóm 2-5 được liệt kê trong bảng 2.

Viêm khớp mòn xương phụ thuộc tế bào T mãn tính là trầm trọng vào ngày thứ 20, vào thời điểm này bắt đầu cho dùng liều qua đường miệng hai lần mỗi ngày cho đến khi bị giết chết vào ngày 32 để xác định xem liệu hợp chất của ví dụ 15 (sau đây gọi là hợp chất A) có thể làm thay đổi hoàn toàn tình trạng bệnh đã thiết lập không.

Hợp chất A được bào chế trong 5% solutol, 5% etanol, 90% nước. Thể tích liều dùng là 5 ml/kg.

Bảng 2. Nghiên cứu viêm khớp do SCW gây ra: IPD07-032					
Nhóm	N	Gây bệnh (trong màng bụng, ngày 0)	Điều trị (hai lần mỗi ngày, qua đường miệng)	Giết chết	Thu thập mẫu
1	6	Dung dịch muối tiệt trùng (trạng thái ổn định)	Chất dẫn, ngày 20-32	ngày 32	Huyết tương, huyết thanh, các chỉ số, cân và cố định gan, lách & thận
2	6	PG-PS 10S ở trạng thái ổn định (15ug/gramBW)	Chất dẫn, ngày 20-32	ngày 32	Huyết tương, huyết thanh, các chỉ số, cân và cố định gan, lách & thận
3	6	PG-PS 10S ở trạng thái ổn định (15ug/gramBW)	Hợp chất A 3 mg/kg, ngày 20-32	ngày 32	Huyết tương, huyết thanh, các chỉ số, cân và cố định gan, lách & thận
4	6	PG-PS 10S ở trạng thái ổn định (15ug/gramBW)	Hợp chất A 10 mg/kg, ngày 20-32	ngày 32	Huyết tương, huyết thanh, các chỉ số, cân và cố định gan, lách & thận
5	6	PG-PS 10S ở trạng thái ổn định (15ug/gramBW)	Hợp chất A 20 mg/kg, ngày 20-32	ngày 32	Huyết tương, huyết thanh, các chỉ số, cân và cố định gan, lách & thận

Các mắt cá chân sau phải và trái của mỗi con chuột được đo bằng thước kẹp hàng ngày trong 6 ngày đầu (sau tiêm) và sau đó, ít nhất hai ngày hoặc ba ngày đối với phần còn lại của nghiên cứu này. Các mắt cá chân được gán một điểm số lâm sàng trên cơ sở ban đỏ và sưng như sau: 1 = chỉ mắt cá chân mà thôi; 2 = mắt cá chân và nửa gần của khớp xương cổ chân; 3 = mắt cá chân và toàn bộ khớp xương cổ chân; 4 = dính dính đến toàn bộ chân kể cả các ngón chân. Điểm của con vật thể hiện tổng của hai chân sau.

Tiếp xúc: hai giờ sau liều cuối cùng của 3, 10 và 20 mg/kg, các mức huyết tương của hợp chất A lần lượt là 247 ± 22 , 802 ± 35 , và 1475 ± 70 ng/ml (giá trị trung bình $\pm$ SEM).

Kết quả: khi việc dùng thuốc được bắt đầu vào ngày 20, sau khi bệnh đã trở nên trầm trọng, hợp chất A gây ra sự đảo ngược tình trạng sưng chân được xác định từ các lần đo độ dày chân bằng thước kẹp và các điểm được đánh giá bằng mắt (Fig.4). Sự đảo ngược tình trạng sưng chân thì chưa triệt để, có lẽ bởi vì sự kết tụ tình trạng xơ hóa quanh khớp trước ngày 20. Hiệu quả điều trị thì phụ thuộc liều lượng, nhưng đã rất đáng kể ở liều thấp nhất là 3 mg/kg.

Sự đảo ngược tình trạng bệnh đi kèm với việc hồi phục chức năng.

Để đánh giá chức năng, ba con chuột tiêu biểu của mỗi nhóm được thu hình trong ba mươi giây vào ngày 19 và 32, và các bước đi được thực hiện bằng chi sau được đếm và được ghi nhận trong bảng 3. Vào ngày 19 sau khi dùng SCW, các con chuột đi lại chủ yếu dùng bằng chân trước. Chân sau thì gần như bị bất động. Vào ngày thứ 32, các con chuột được điều trị bằng hợp chất A đã sử dụng chi sau theo lối thông thường, trong khi đó các chi sau của các con vật được điều trị bằng chất dẫn thì bị bất động.

Bảng 3. Sự đi lại của các con chuột- dùng SCW trước và sau khi điều trị bằng hợp chất A

	Không có bệnh	Hợp chất A, mg/kg, ngày 19-32			
		0 (chất dẫn)	3	10	20
Ngày 19	19,3* (20, 16, 22)	2,3* (3, 3, 1)	1,7 (3, 0, 2)	1,3 (0, 1, 3)	1,3 (0, 3, 1)
Ngày 32	10,6* (20, 2, 10)	0 (0, 0, 0)	7,7 (8, 10, 5)	7,3 (8, 8, 6)	6 (8, 3, 7)

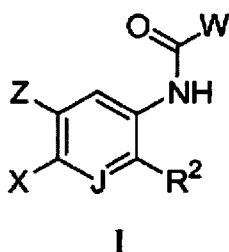
* Số bước thực hiện bằng cách sử dụng chi sau trong giai đoạn quan sát ba mươi giây. Chỉ số này là giá trị trung bình của ba con chuột. Số chuột thì được đề trong ngoặc đơn.

Trong khi phần mô tả trên đây mô tả các nguyên lý của sáng chế, với các ví dụ được đưa ra nhằm mục đích minh họa, cần phải hiểu rằng việc thực hiện sáng chế bao hàm tất cả những thay đổi, biến đổi và/hoặc những cải biến thông thường vì điều nằm

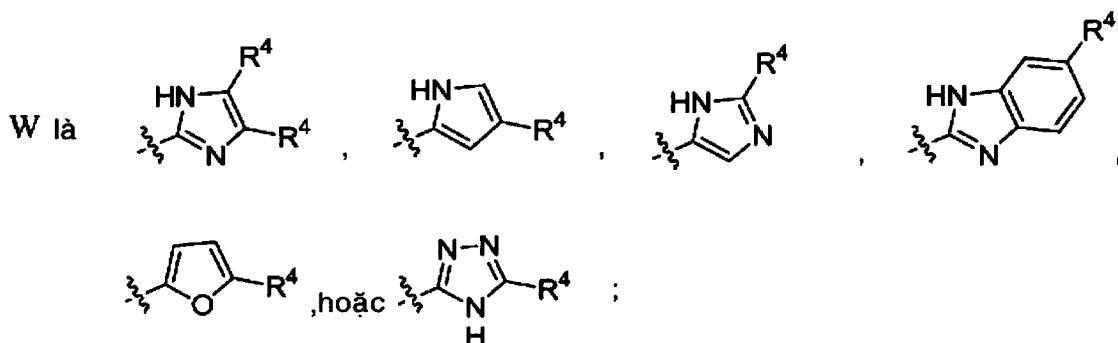
trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây và các phần tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:



trong đó R^d là H, hoặc -C₍₁₋₃₎alkyl;

R^e là H, hoặc -C₍₁₋₃₎alkyl;

R^f là H, hoặc -C₍₁₋₃₎alkyl; và

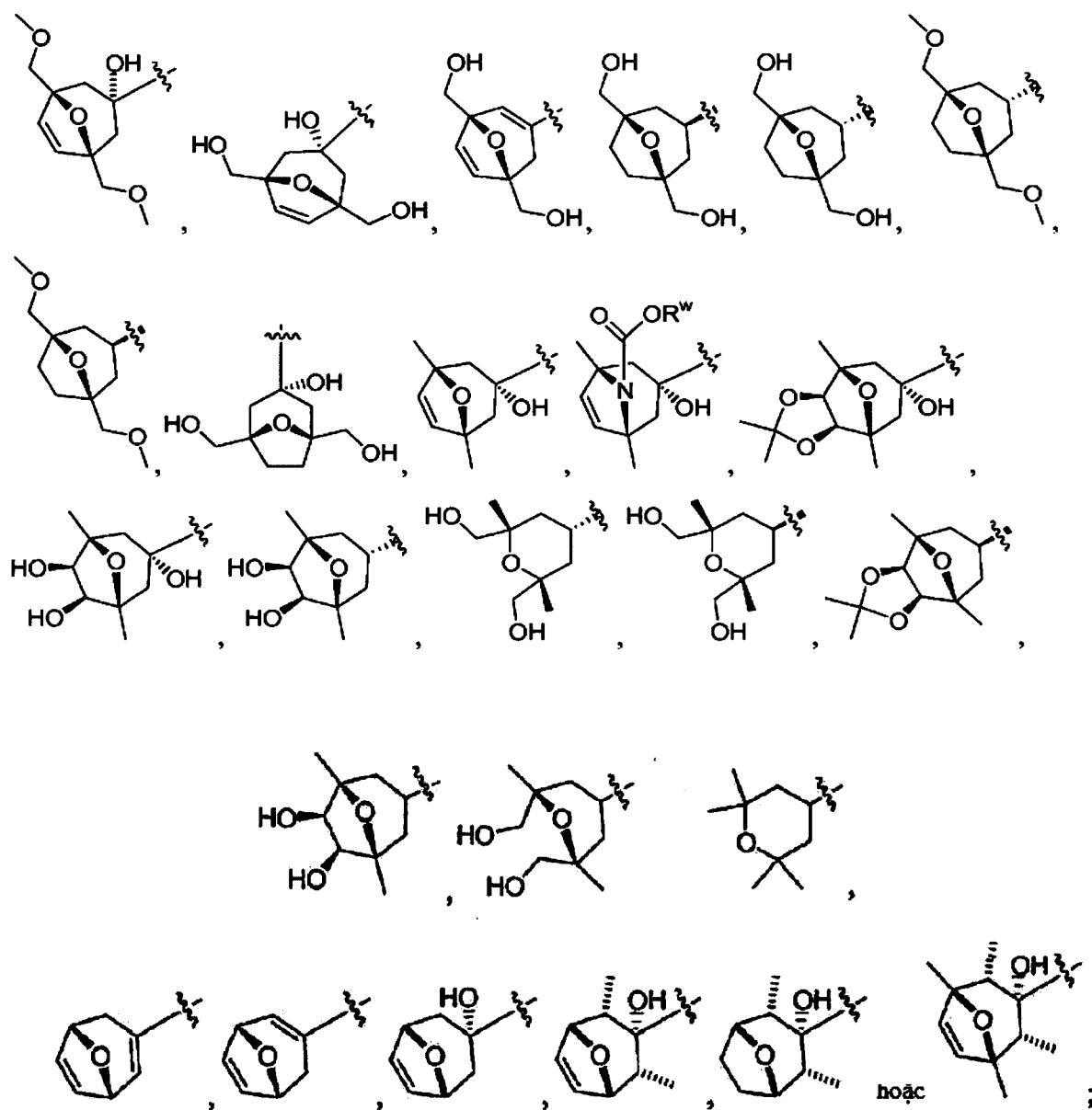
R^g là H, -CH₂OH, hoặc -CH₂CH₂OH;

R² là xycloalkyl, xycloalkenyl được thế-vòng xoắn, thiophenyl, dihydrosulfonopyranyl, phenyl, furanyl, tetrahydropyridyl, hoặc dihydropyranyl, chất bất kỳ trong số chúng có thể độc lập được thế bằng một hoặc hai trong số mỗi chất sau đây: clo, flo, hydroxy, C₍₁₋₃₎alkyl, và C₍₁₋₄₎alkyl;

Z là H, F, Cl, hoặc CH₃;

J là CH, hoặc N;

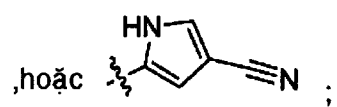
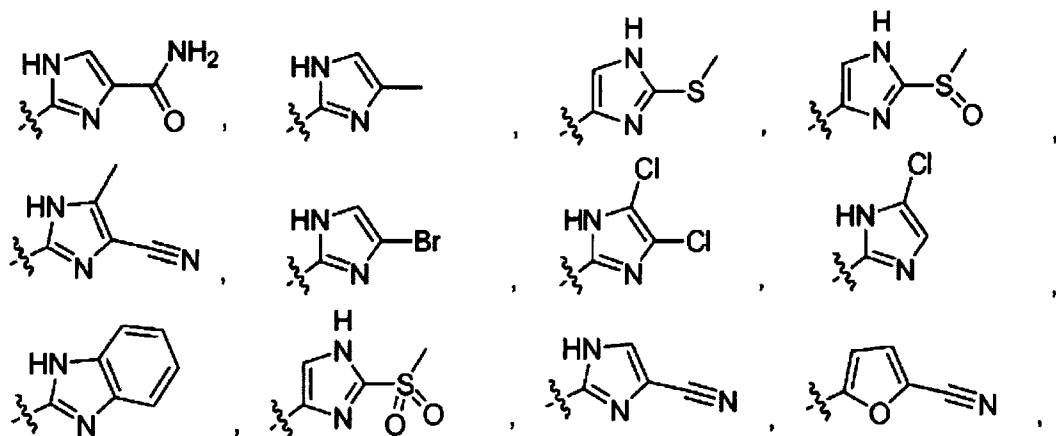
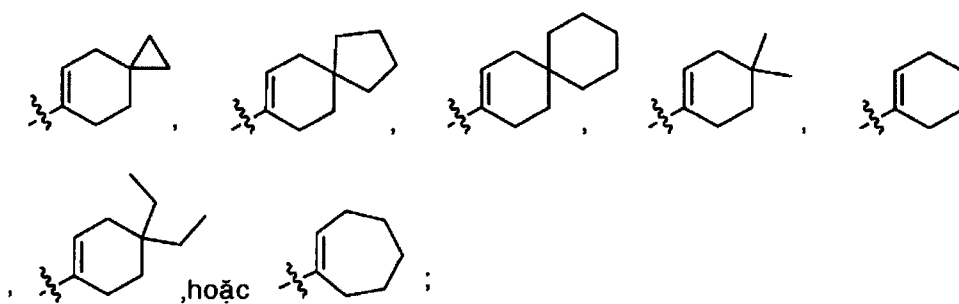
X là:



trong đó R^w là H, $-C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CON}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc $-\text{COC}_{(1-4)}\text{alkyl}$.

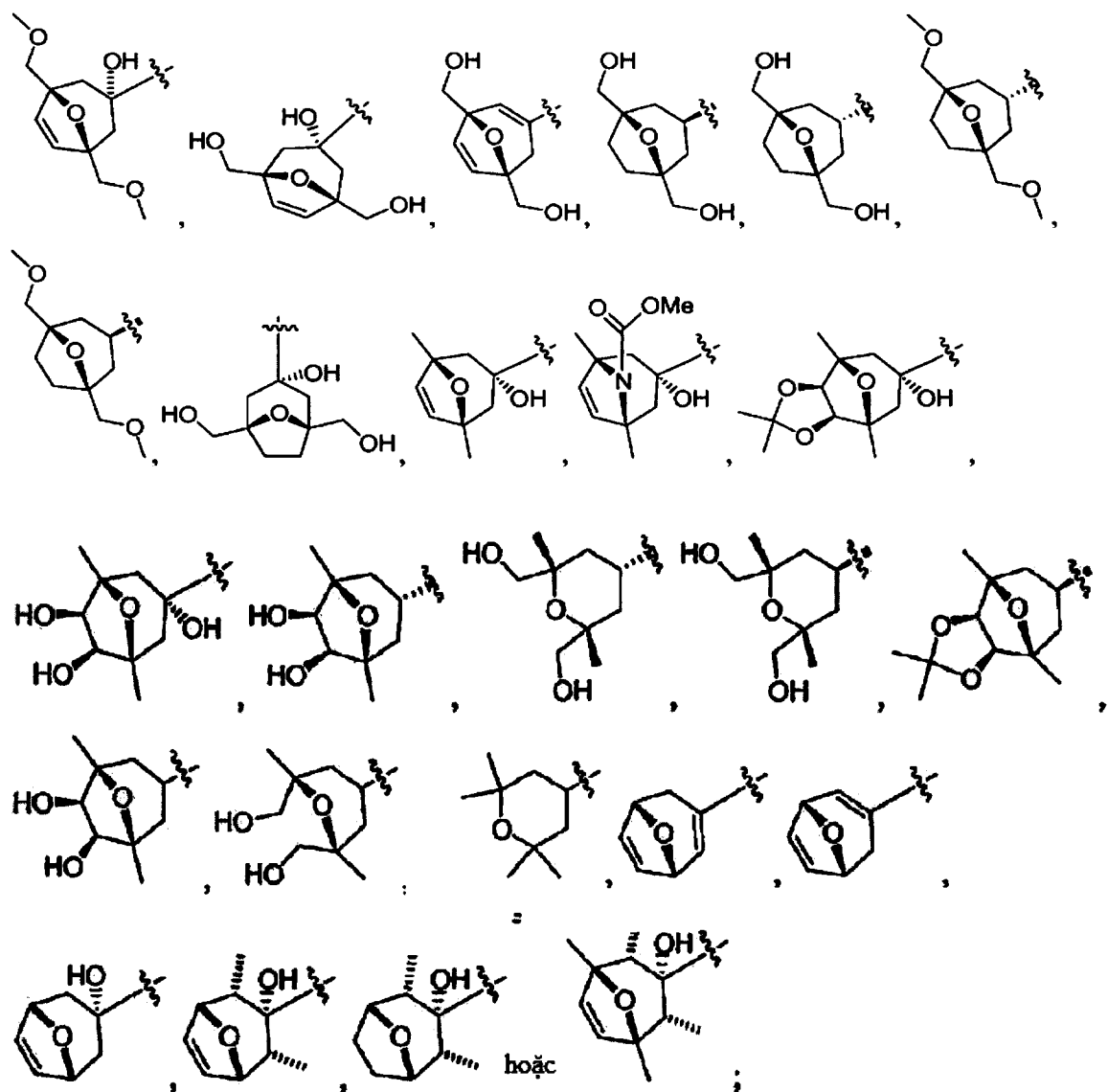
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

W là

R² là

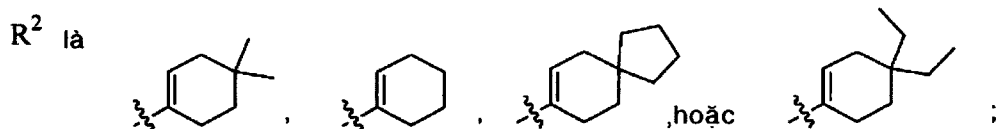
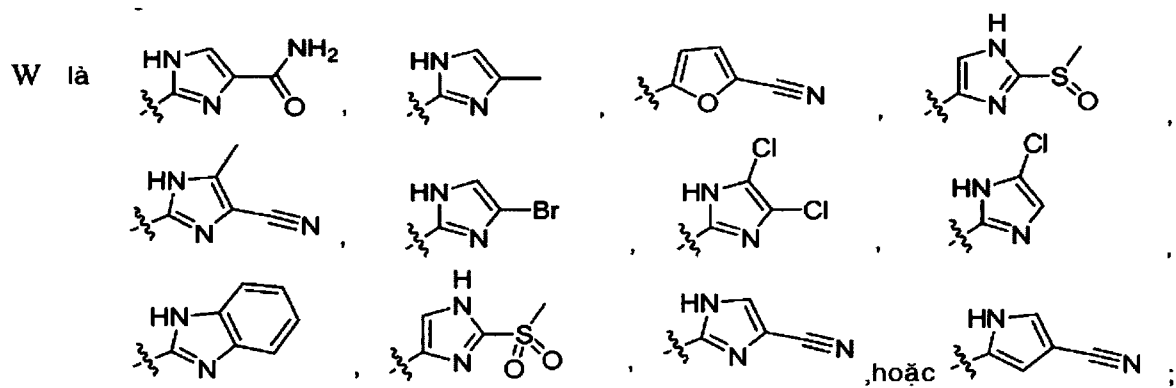
Z là H;

X là:



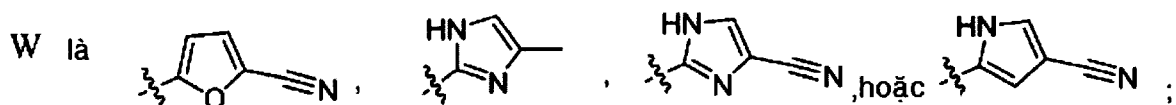
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2 trong đó:



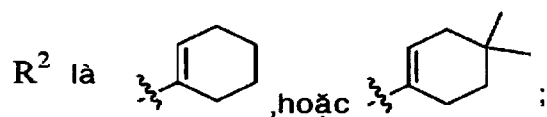
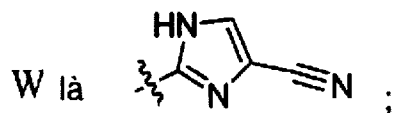
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 3 trong đó:



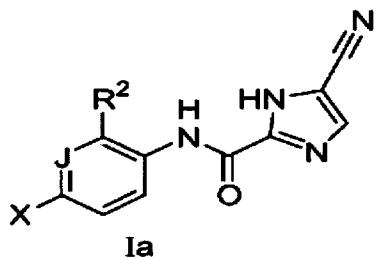
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4 trong đó:

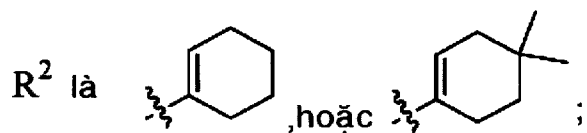


và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối được dùng của chúng.

6. Hợp chất có công thức Ia:

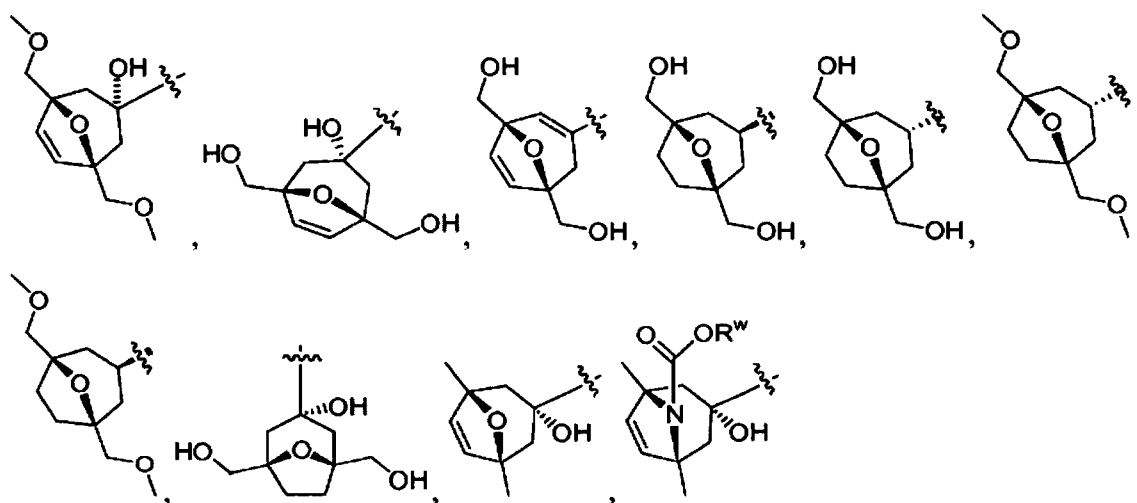


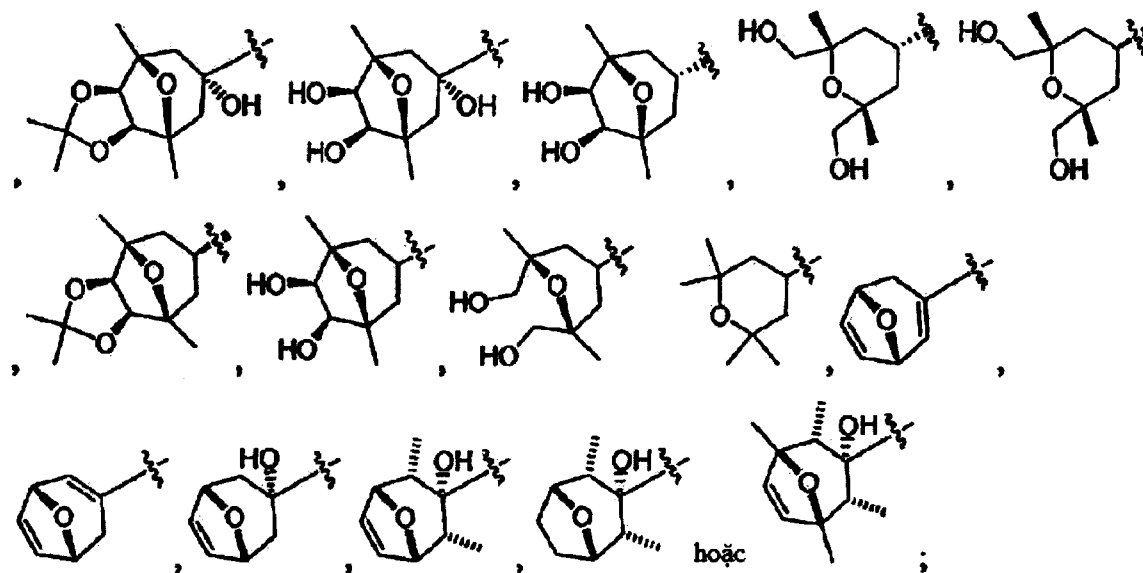
trong đó:



J là CH, hoặc N; và

X là:

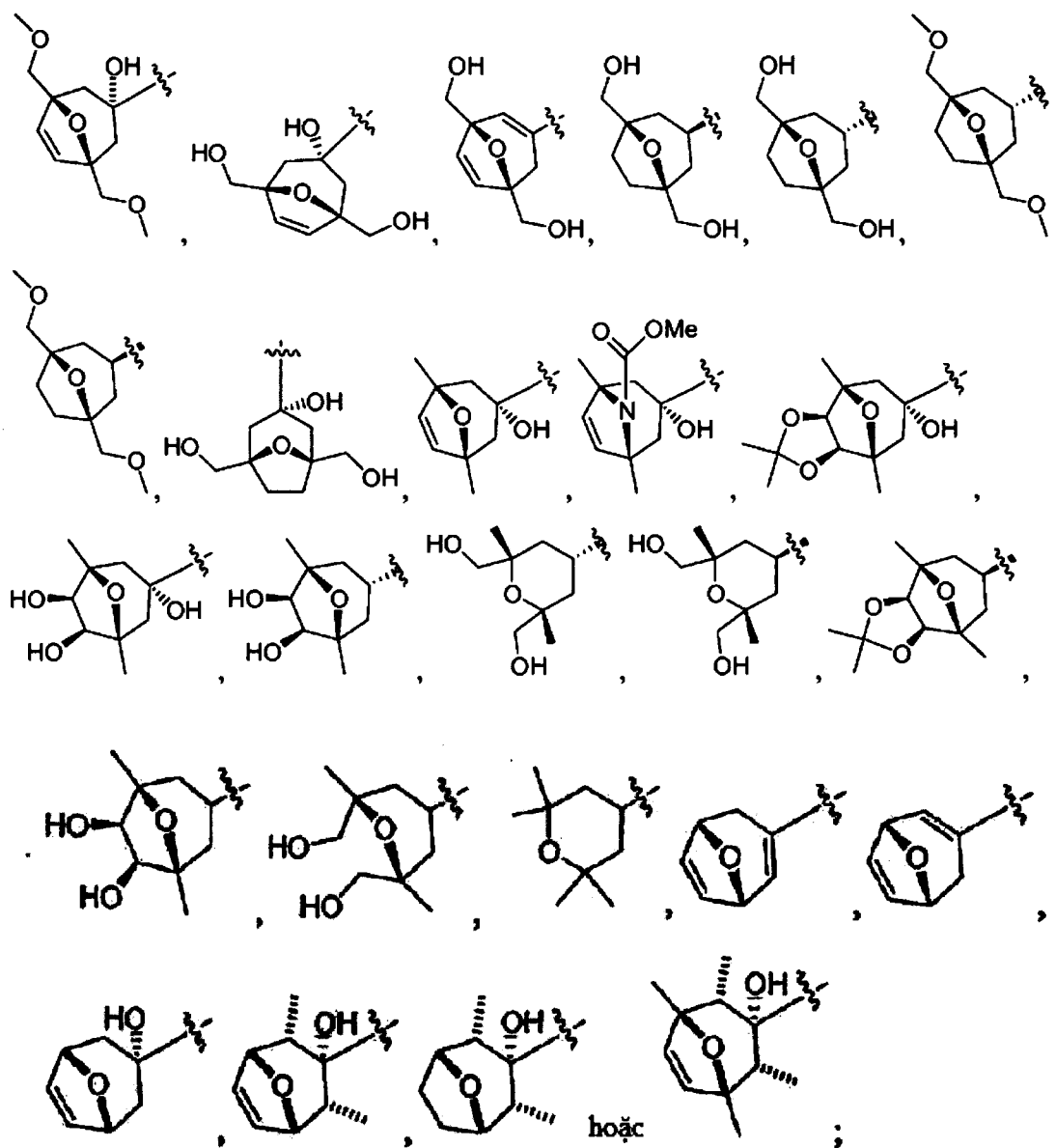




trong đó R^w là H, $-C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2C_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_{(1-4)}\text{alkyl}$, $-\text{CON}(\text{C}_{(1-4)}\text{alkyl})_2$, hoặc $-\text{COC}_{(1-4)}\text{alkyl}$;

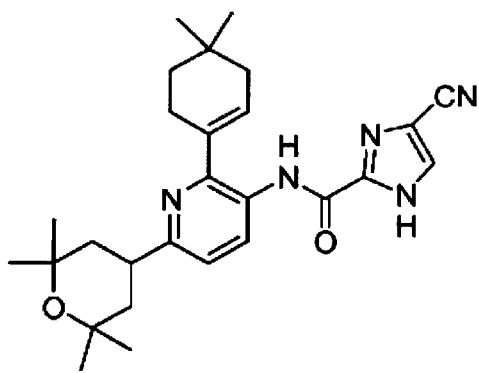
và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗ biến và các muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó X là:



và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗ biến và các muối được dùng của chúng.

8. Hợp chất có công thức:



và các solvat, các hydrat, các chất đồng phân hỗn hợp và các muối dược dụng của chúng.

9. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

FIG. 1

XPRD muối sunfat của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic

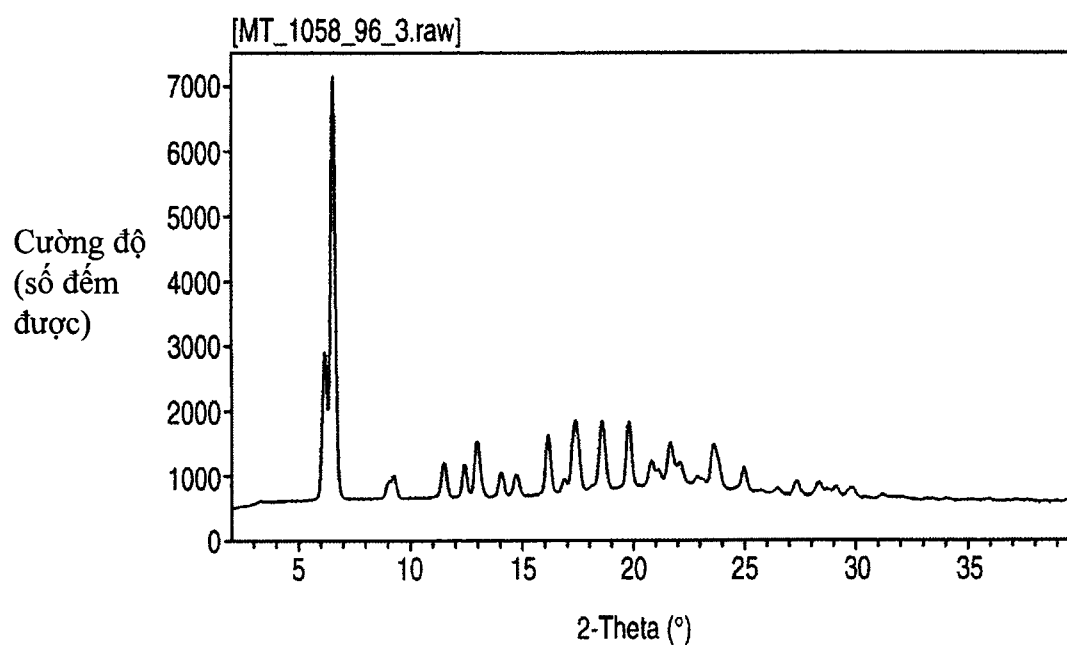


FIG. 2

XPRD muối sunfat của [2-(4,4-dimetyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (Dạng A)

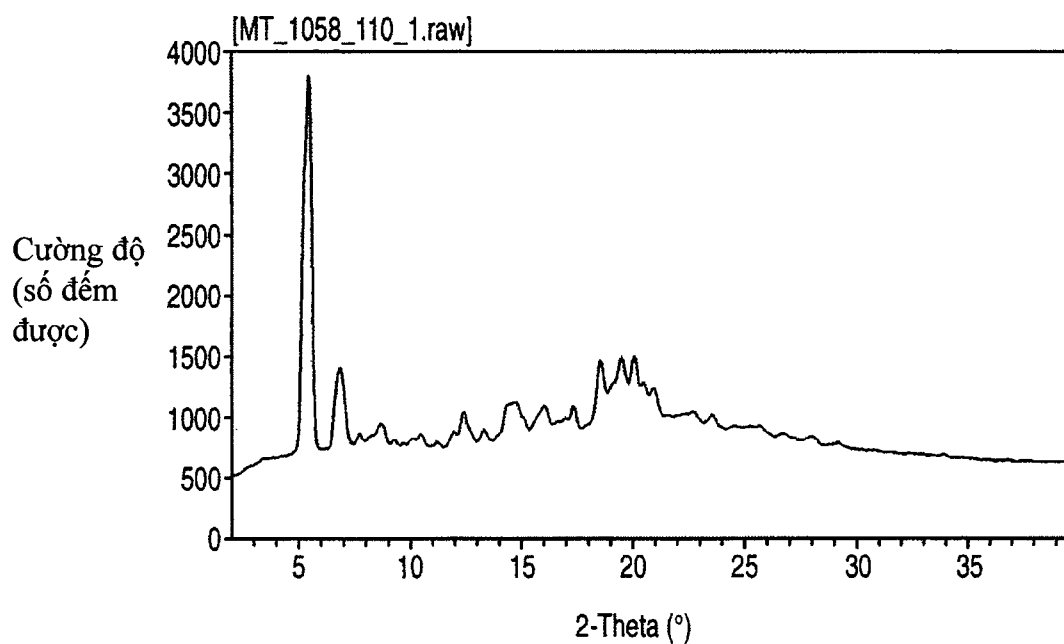


FIG. 3

XPRD muối sunfat của [2-(4,4-dimethyl-xyclohex-1-enyl)-6-(2,2,6,6-tetramethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amit của axit 4-xyano-1H-imidazol-2-carboxylic (Dạng B)

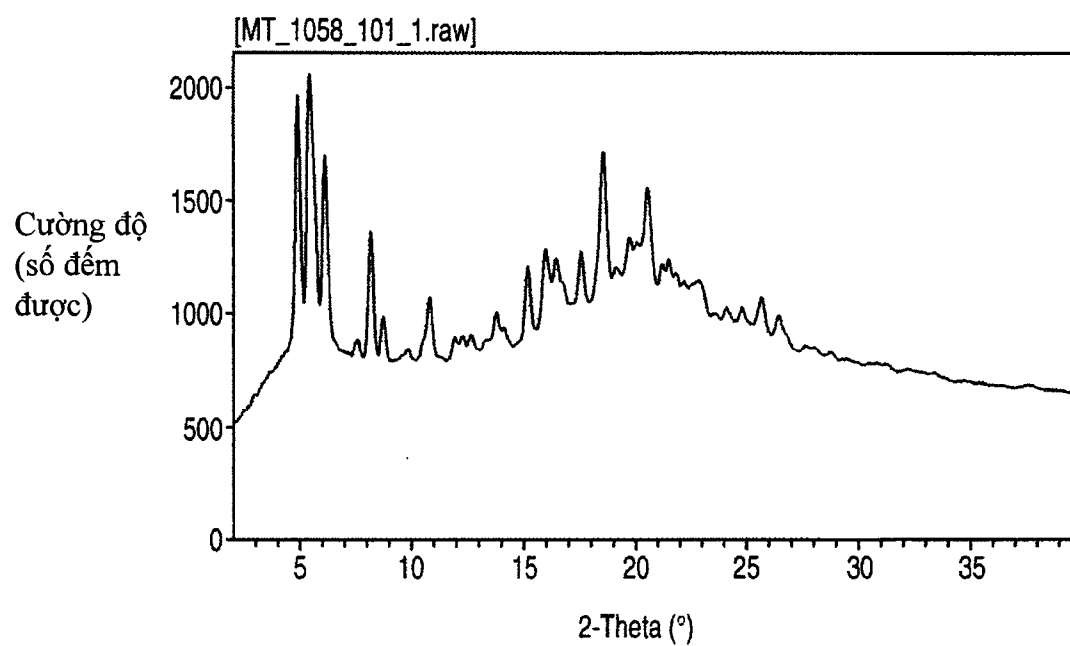
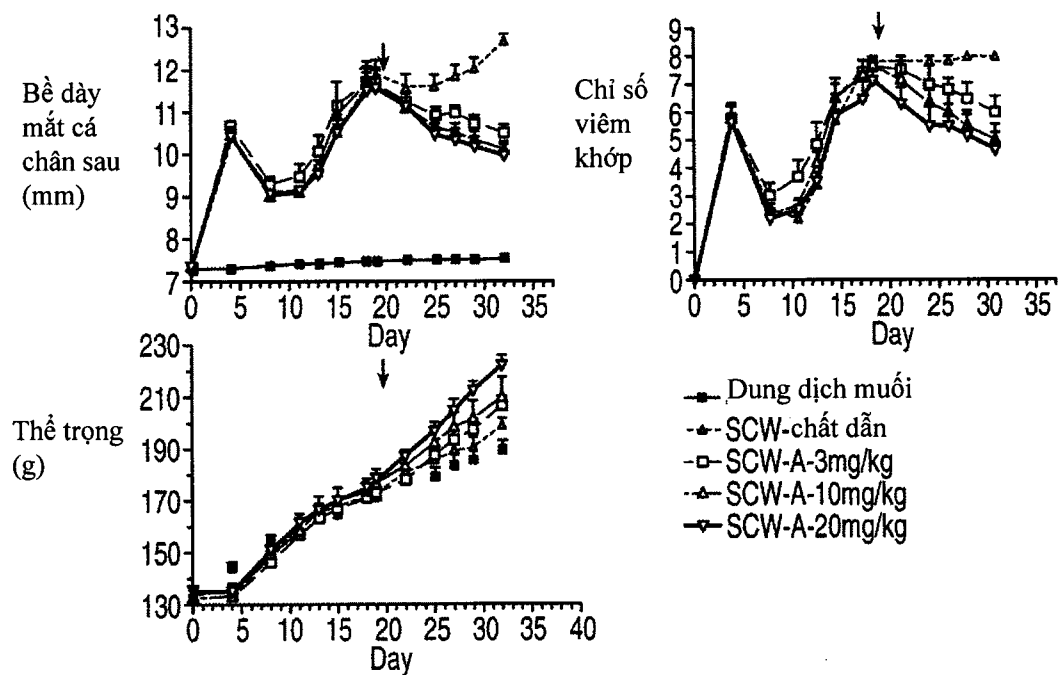


FIG. 4

Hợp chất A đã làm hết chứng sưng chân và mắt cá chân trong giai đoạn mãn tính của bệnh viêm khớp do SCW gây ra và tăng cường khả năng tăng cân.

Thuốc dùng theo phương thức hai lần mỗi ngày qua đường miệng được bắt đầu vào ngày 20. Bề rộng của mắt cá chân được xác định bằng các lần đo bằng thước kẹp. Các mắt cá chân được cho điểm lâm sàng dựa trên hiện tượng ban đỏ và sưng như sau: 1= chỉ ở mắt cá chân mà thôi; 2 = ở mắt cá chân và nửa gần khớp cổ chân; 3 = ở mắt cá chân và toàn bộ khớp cổ chân; 4= bao trùm toàn bộ chân, kể cả các ngón chân.



Độ dày					Điểm				
	Ngày 25	Ngày 27	Ngày 29	Ngày 32		Ngày 25	Ngày 27	Ngày 29	Ngày 32
	chất dẫn	chất dẫn	chất dẫn	chất dẫn		chất dẫn	chất dẫn	chất dẫn	chất dẫn
A-3mg/kg			P<0.01	P<0.01	A-3mg/kg				P<0.05
A-10mg/kg		P<0.01	P<0.01	P<0.01	A-10mg/kg			P<0.05	P<0.01
A-20mg/kg	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	A-20mg/kg	P<0.05	P<0.05	P<0.01	P<0.01