



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

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

(11) 
1-0021571

(51)⁷ **C07D 401/12**, 401/06, 471/04, 413/06,
417/12, 403/06, 405/06, A61K 31/437,
31/4725, A61P 3/10

(13) **B**

-
- (21) 1-2014-02436 (22) 21.12.2012
(86) PCT/IN2012/000841 21.12.2012 (87) WO2013/128465A1 06.09.2013
(30) 4527/CHE/2011 22.12.2011 IN
(45) 26.08.2019 377 (43) 25.12.2014 321
(73) CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD. (IN)
No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore 560078,
India
(72) RAO, Jagannath Madanahalli Ranganath (IN), VENKATESHAM, Uppala (IN),
GEORGE, Jenson (IN), FERNAND, George (IN), DOPPALAPUDI, Sivanageswara
Rao (IN), MADHAVAN, G R (IN), ARUMUGAM, Nagarajan (IN), ANSARI,
Mohammed (IN), MURUGAVEL, K (IN), PRADEEP, Jidugu (IN),
ALLAVUDDEEN, Sulthan (IN), VIJAYARAMALINGAM, K (IN), PRASAD,
Hampelingaiah Shiva (IN), RAJ, Augustine Michael (IN), GNANAVEL, S (IN),
KOTTAMALAI, Ramamoorthy (IN), BABU, Naresh M P S (IN),
KENCHEGOWDA, Bommegowda Yadaganahalli (IN)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT AMIT VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ 11-BETA-HYDROXYSTEROIT
DEHYDROGENAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất amit nhất định có khả năng ức chế 11- β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (11 β -HSD-1) và do đó có thể được dùng để điều trị một số rối loạn bệnh lý nhất định mà có thể được phòng hoặc điều trị bằng cách ức chế enzym này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất và dược phẩm chứa các hợp chất này hữu dụng để điều trị một số rối loạn bệnh lý nhất định. Mong đợi rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý như bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin typ 2 (NIDDM), chứng kháng insulin, bệnh béo phì, bệnh giảm glucoza khi đói, chứng giảm khả năng dung nạp glucoza, các rối loạn bệnh lý liên quan đến lipit như bệnh rối loạn mỡ máu, cao huyết áp cũng như các bệnh lý khác và các tình trạng bệnh lý khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amit dị vòng có hai vòng mà có khả năng ức chế 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase typ 1 (11 β -HSD-1) và do đó có thể được dùng để điều trị các rối loạn bệnh lý nhất định mà có thể được phòng hoặc điều trị bằng cách ức chế enzym này. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất, phương pháp điều chế chúng, dược phẩm chứa hợp chất này hữu dụng để điều trị các rối loạn bệnh lý nhất định. Mong đợi rằng hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý như bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin typ 2 (NIDDM), chứng kháng insulin, bệnh béo phì, bệnh giảm glucoza khi đói, chứng giảm khả năng dung nạp glucoza, rối loạn liên quan đến lipid như bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh cao huyết áp cũng như các bệnh khác và các tình trạng bệnh lý khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glucocorticoid là hormon gây căng thẳng (stress hormone) có tác dụng điều hòa đối với việc chuyển hóa hydrat cacbon, protein và lipid. Cortisol (hoặc hydrocortison ở động vật gặm nhấm) là glucocorticoid quan trọng nhất ở người. 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenase hay 11 beta-HSD1 (11 β -HSD-1) là một thành viên của phân họ dehydrogenase mạch ngắn bao gồm các enzym mà chuyển hóa về mặt chức năng cortison trở thành cortisol hoạt tính tại chỗ, theo cách tiền thụ thể. Vì enzym này được biểu hiện một cách rộng rãi ở các mô quan trọng về mặt chuyển hóa, như mô mỡ, cơ, và gan, mà kháng hoạt động của insulin ở bệnh đái tháo đường typ 2, nên việc ức chế 11 β -HSD-1 đem lại khả năng phục hồi tác dụng làm giảm nồng độ glucoza của insulin ở các mô này mà không ảnh hưởng đến HPA trung tâm. Một 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenase khác, cụ thể là 11-beta-HSD typ 2 (11 β -HSD-2), mà chuyển hóa cortisol thành cortison, là dehydrogenase đơn hướng duy nhất chủ yếu nằm ở thận và bảo vệ thụ thể corticoid khoáng khỏi sự hoạt hóa không theo quy tắc thông thường bởi glucocorticoid.

Nhiều bằng chứng cho thấy rằng quá trình sản xuất cortisol nội bào do 11 β -HSD-1 gây ra có thể có vai trò gây bệnh ở bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2 và các bệnh kèm theo.

Ở người, việc điều trị bệnh bằng chất ức chế không đặc hiệu carbenoxolon làm gia tăng mức độ nhạy với insulin ở những người tình nguyện gầy khỏe mạnh và người mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (Walker B R et al (1995)). Tương tự, hoạt tính của 11 β -HSD-1 giảm ở gan và tăng ở mô chứa mỡ của các cá thể béo phì. Tương tự, thấy rằng ARN thông tin của 11 β -HSD-1 tăng ở cả mô mỡ nội tạng và mô mỡ dưới da của các bệnh nhân béo phì (Desbriere R et al (2006)) và liên quan trực tiếp đến BMI và bệnh béo bụng ở người da đỏ Pima, người Capca và thanh niên Trung Quốc (Lindsay RS et al (2003), Lee ZS et al (1999)). Cũng đã thấy rằng sự biểu hiện gen 11 β -HSD-1 và gen hexoza-6-phosphat dehydrogenaza ở mô chứa mỡ gia tăng ở các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (Uçkaya G et al (2008)). Phát hiện thấy rằng sự biểu hiện 11 β -HSD-1 ở cơ xương người liên quan trực tiếp đến tính kháng insulin (Whorwood CB et al (2002)). Còn thấy mức biểu hiện 11 β -HSD-1 gia tăng ở ống cơ của cá thể mắc bệnh đái tháo đường (Abdallah BM et al (2005)).

Nhiều nghiên cứu thử nghiệm khác nhau đã được thực hiện ở mô hình động vật gặm nhấm nhằm chứng minh vai trò của 11 β -HSD-1 ở bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức của 11 β -HSD-1 đặc biệt là ở mô chứa mỡ gây phát triển hội chứng chuyển hóa (hiện tượng bất dung nạp glucoza, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu và chứng tăng huyết áp) ở chuột nhắt (Masuzaki H et al (2001)). Trái lại, nếu gen 11 β -HSD-1 ở chuột nhắt được làm bất hoạt, thì con chuột này thể hiện tính kháng bệnh béo phì do chế độ dinh dưỡng gây ra và cải thiện hiện tượng rối loạn điều hòa chuyển hóa glucoza và chuyển hóa lipid (Kotelevtsev Y et al (1997), Morton NM et al (2001), Morton NM et al (2004)). Ngoài ra, việc điều trị mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường bằng chất ức chế đặc hiệu 11 β -HSD-1 làm giảm lượng glucoza tiết ra khỏi gan và mức tăng chung về tính nhạy với insulin (Alberts P et al (2003)).

Kết quả của các nghiên cứu tiền lâm sàng và nghiên cứu lâm sàng giai đoạn sớm đã gợi ý việc điều trị bệnh bằng chất ức chế 11 β -HSD-1 chọn lọc và hiệu nghiệm sẽ là cách điều trị có hiệu quả đối với bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa.

Vai trò của 11 β -HSD-1 làm tác nhân điều biến quan trọng đối với nồng độ glucocorticoit ở gan và do đó đối với sự sản sinh glucoza ở gan đã được làm rõ. Mức độ nhạy với insulin ở gan được cải thiện ở người tình nguyện mạnh khỏe đã được điều trị bằng chất ức chế 11 β -HSD-1 không đặc hiệu carbenoxolon (Walker BR (1995)). Nhiều

nguyên cứu thử nghiệm *in vitro* và nhiều nghiên cứu thử nghiệm *in vivo* (mô hình động vật) cho thấy rằng nồng độ của ARN thông tin và hoạt tính của hai enzym then chốt (PEPCK và G6PC) trong quá trình tạo glucoza trong cơ thể động vật và quá trình tiêu glycogen bị giảm bằng cách làm giảm hoạt tính của 11 β -HSD-1. Dữ liệu từ các mô hình này còn xác nhận rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 sẽ không gây ra chứng giảm glucoza huyết, như đã dự đoán vì lượng PEPCK và lượng G6Paza cơ bản được điều hòa độc lập với glucocorticoit (Kotelevtsev Y (1997)).

Ở tụy, đã thấy rằng cortisol ức chế hiện tượng tiết insulin gây ra bởi glucoza cũng như làm tăng mức độ làm chết tế bào beta theo chương trình gây ra bởi stress. Việc ức chế 11 β -HSD-1 bằng carbenoxolon ở các tế bào beta của tụy phân lập được từ chuột cải thiện mức độ tiết insulin dưới tác dụng kích thích của glucoza (Davani B et al (2000)). Gần đây, đã thấy rằng 11 β -HSD-1 ở các tế bào alpha điều tiết quá trình tiết glucagon và ngoài ra có thể hoạt động theo cách cận chế tiết để hạn chế mức độ tiết insulin từ các tế bào beta (Swali A et al (2008)). Đã thấy rằng lượng 11 β -HSD-1 trong các tiểu đảo từ chuột nhất ob/ob được điều tiết một cách tích cực bởi glucocorticoit và được làm giảm bởi chất ức chế 11 β -HSD-1 chọn lọc và chất đối kháng thụ thể glucocorticoit. Lượng 11 β -HSD-1 nhiều hơn liên quan đến GSIS suy yếu (Ortsäter H et al (2005)). Ở chuột to Zucker bị mắc bệnh đái tháo đường, việc điều trị bệnh bằng troglitazon cải thiện các bất thường trong chuyển hóa với mức biểu hiện 11 β -HSD-1 giảm 40% ở các tiểu đảo (Duplomb L et al (2004)). Việc ức chế cortisol có thể dẫn đến sự tăng mức độ phiên mã gen insulin và bình thường hóa mức tiết insulin ở pha thứ nhất (Shinozuka Y et al (2001)).

Ở cơ xương của người, mức độ biểu hiện 11 β -HSD-1 liên quan trực tiếp với mức kháng insulin và cũng đã có thông báo về mức tăng biểu hiện 11 β -HSD-1 ở ống cơ của cá thể mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (Abdallah bM et al (2005)). Gần đây, sự tham gia của cortisol trong sinh bệnh học cơ đang được xem xét để điều biến hoạt động của nó. Rất gần đây, đã chứng minh được rằng đích làm giảm hoặc ức chế về mặt dược lý 11 β -HSD-1 chủ yếu ở cơ xương của người ngăn ngừa tác động của cortison đến sự chuyển hóa glucoza và oxy hóa palmitat (Salehzadeh F et al (2009)). Hoạt tính quá mức của cortisol trong cơ dẫn đến sự teo cơ, chuyển hóa loại sợi và kém sử dụng glucoza do kháng insulin. Cortisol có thể có vai trò trực tiếp trong việc làm giảm mức hấp thụ glucoza ở cơ.

Bệnh béo phì là một yếu tố quan trọng trong hội chứng chuyển hóa cũng như ở phần lớn (>80%) bệnh nhân đái tháo đường typ 2, và mỡ màng nổi (phủ tạng) dường như

là có tầm quan trọng nhất. Hoạt tính của 11 β -HSD-1 tăng cả ở mô mỡ nội tạng và mô mỡ dưới da của cá thể béo phì (Lindsay R S et al (2003)). Đã biết rằng hoạt tính cortisol trong chất béo làm tăng quá trình tạo mỡ. Đã thấy rằng việc ức chế hoạt tính của 11 β -HSD-1 ở tiền tế bào tạo mỡ làm giảm tốc độ biệt hóa thành tế bào tạo mỡ (Bader T et al (2002)). Dự đoán rằng điều này gây ra mức độ giãn nở ít hơn (có thể là giảm) tích tụ mỡ màng nổi, tức là mức độ béo bụng giảm (Bujalska IJ et al (1997) và (2006)). Nồng độ cortisol bên trong mỡ liên quan đến sự phì đại mỡ, độc lập với bệnh béo phì (Michailidou Z et al (2006)).

Cũng đã biết rằng cortisol phối hợp với sự phát tín hiệu gây tiết adrenalin làm tăng mức độ phân giải lipit mà dẫn đến sự tăng nồng độ axit béo tự do trong huyết tương mà đến lượt mình nó là nguyên nhân chính của nhiều tác dụng có hại của bệnh béo phì (Tomlinson JW et al (2007)).

Việc cắt tuyến trên thận làm thuyên giảm tác động của hiện tượng đói làm tăng cả lượng thức ăn đưa vào cơ thể và mức độ biểu hiện neuropeptit Y dưới đồi. Điều này xác nhận vai trò của glucocorticoid trong việc làm tăng lượng thức ăn đưa vào cơ thể và cho rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 ở não có thể làm tăng cảm giác no chán và do đó làm giảm lượng thức ăn đưa vào cơ thể (Woods SC (1998)). Việc ức chế 11 β -HSD-1 bằng chất ức chế phân tử nhỏ còn làm giảm lượng thức ăn đưa vào cơ thể và mức độ tăng cân ở chuột nhất béo phì do dinh dưỡng (Wang SJY et al (2006)).

Do đó, các tác dụng nêu trên ám chỉ rằng chất ức chế 11 β -HSD-1 hữu hiệu sẽ có hoạt tính làm tác nhân chống béo phì.

Cortisol với lượng dư cũng có thể khơi mào quá trình hình thành triglycerit và tiết VLDL ở gan, mà có thể góp phần vào hiện tượng tăng mỡ máu và bệnh rối loạn mỡ máu kèm theo. Đã thấy rằng chuột nhắt chuyển gen 11 β -HSD-1-/- có nồng độ triglycerit trong huyết tương thấp hơn đáng kể và nồng độ cholesterol HDL tăng biểu thị kiểu hình bảo vệ vừa động mạch tiềm năng (Morton NM et al (2001)). Ở mô hình chuột béo phì do chế độ dinh dưỡng, chất ức chế không chọn lọc của 11 β -HSD-1 làm giảm axit béo tự do trong huyết tương cũng như triacylglycerol (Wang SJ et al (2006)). Sự biểu hiện 11 β -HSD-1 quá mức ở gan làm tăng triglycerit trong gan và axit béo tự do trong huyết thanh cùng với việc điều biến tăng gen hình thành chất béo trong gan (Paterson JM et al (2004)). Đã có minh họa rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 cải thiện nồng độ triglycerit trong máu bằng cách

làm giảm tiết VLDL-TG ở gan, cùng với sự dịch chuyển kiểu hình hấp thu axit béo có nguồn gốc từ TG sang mô oxy hóa, trong đó sự tích tụ lipit được ngăn ngừa nhờ mức oxy hóa lipit gia tăng (Berthiaume M et al (2007)).

Mô hình chuột bị xơ vữa động mạch (APOE -/-) mà dễ mắc bệnh xơ vữa động mạch khi được cho ăn chế độ dinh dưỡng giàu chất béo, được bảo vệ chống lại sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch nếu được điều trị bằng các chất ức chế 11 β -HSD-1 (Hermanowski-Vostaka A et al, (2005)).

Kỳ vọng rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 ở tế bào tạo mỡ thành thực làm giảm mức độ tiết chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1)-- là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tim mạch (Halleux CM et al (1999)). Hơn thế nữa, có sự tương quan rõ ràng giữa hoạt tính của glucocorticoit và yếu tố nguy cơ đối với tim mạch cho thấy rằng sự giảm tác dụng của glucocorticoit có thể là có lợi (Walker BR et al (1998), Fraser R et al (1999)).

Sự liên quan giữa bệnh cao huyết áp và sự kháng insulin có thể được giải thích bằng hoạt tính mạnh hơn của cortisol. Các dữ liệu gần đây cho thấy rằng mật độ cơ mạch ở da sau khi dùng khu trú glucocorticoit gia tăng ở các bệnh nhân mắc bệnh cao huyết áp cơ bản (Walker BR et al (1998)). Đã thấy rằng glucocorticoit làm tăng mức độ biểu hiện của thụ thể angiotensin trong tế bào mạch và do đó làm cho chu trình renin-angiotensin có khả năng xảy ra (Ullian ME et al (1996)), (Sato A et al (1994)). Vai trò của cortisol trong việc phát tín hiệu NO và do đó cơ mạch đã được chứng minh gần đây (Liu Y et al (2009)). Các phát hiện này khiến cho 11 β -HSD-1 trở thành đích tiềm năng cho việc kiểm soát bệnh cao huyết áp và cải thiện dòng máu ở mô đích.

Trong thập kỷ trước, sự lo lắng về chứng loãng xương do glucocorticoit gây ra gia tăng cùng với việc sử dụng rộng rãi glucocorticoit (GC) ngoại sinh. Chứng loãng xương do GC gây ra là tác dụng phụ phổ biến nhất và nghiêm trọng đối với các bệnh nhân dùng GC. Mức độ mất tỷ trọng khoáng ở xương (bone mineral density - BMD) là cao nhất trong vài tháng đầu tiên dùng GC. Các tế bào tạo xương thành thực (nguyên bào xương) được xem là vị trí hoạt động về mặt nguyên tắc của GC trong khung. Toàn bộ quá trình biệt hóa của tế bào gốc trung mô đối với dòng nguyên bào xương đã được chứng minh là nhạy với GC cũng như quá trình tổng hợp collagen (Kim CH et al (1999)). Các tác động của GC đến quy trình này là khác nhau tùy theo giai đoạn của quá trình biệt hóa của tiền tế bào xương. Sự có mặt của tín hiệu GC nguyên vẹn là quan trọng đối với sinh lý học và

sự phát triển bình thường của xương, trái với tác động bất lợi của tình trạng sử dụng liều cao (Pierotti S et al (2008), Cooper MS et al (2000)). Dữ liệu khác gợi ý vai trò của 11 β -HSD-1 trong việc tạo ra lượng đủ cao glucocorticoit hoạt tính trong tế bào hủy xương, và do đó làm gia tăng mức độ tiêu xương (Cooper M S et al (2000)). Tác dụng bất lợi đến sự hình thành cục xương nhỏ có thể được ngăn chặn bằng chất ức chế không đặc hiệu carbenoxolon gợi ý vai trò quan trọng của 11 β -HSD-1 trong tác dụng của glucocorticoit (Bellows C G et al (1998)).

Stress và glucocorticoit có ảnh hưởng đến chức năng nhận thức (de Quervain DJ et al (1998)). Cũng đã biết rằng enzym 11 β -HSD-1 kiểm soát mức độ hoạt động của glucocorticoit trong não góp phần vào độc tính đối với hệ thần kinh (Rajan V et al (1996)). Cũng đã có gợi ý rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 trong não có thể làm giảm lo âu (Tronche F et al (1999)). Do đó, kết hợp lại, giả thiết rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 trong não của người có thể ngăn ngừa được sự hoạt hóa lại cortison thành cortisol và bảo vệ trước các tác dụng có hại do glucocorticoit gây ra đối với sự sống sót của tế bào thần kinh và các khía cạnh khác của chức năng tế bào thần kinh, kể cả sự suy giảm nhận thức, chứng trầm cảm, và hiện tượng thèm ăn hơn.

Các dữ liệu gần đây gợi ý rằng lượng thụ thể đích glucocorticoit và enzym 11 β -HSD-1 xác định mức độ nhạy đối với bệnh tăng nhãn áp (Stokes, J. et al. (2000)). Đã thấy rằng việc dùng carbenoxolon, chất ức chế 11 β -HSD-1 không đặc hiệu, làm giảm nhãn áp 20% ở đối tượng bình thường. Có bằng chứng rằng isozym 11 β -HSD-1 có thể điều biến sự vận chuyển natri điều tiết bởi steroid thông qua NPE, nhờ đó ảnh hưởng đến áp lực nội nhãn (intra ocular pressure - IOP). Đã có gợi ý rằng 11 β -HSD-1 có vai trò trong quá trình tạo ra nước, hơn là dẫn lưu, nhưng hiện vẫn chưa biết liệu điều này là do sự can thiệp vào việc hoạt hóa glucocorticoit hoặc thụ thể corticoit khoáng, hay cả hai (Rauz S et al (2001; 2003)).

Vô số hoạt động của glucocorticoit được minh họa bằng ví dụ ở các bệnh nhân mắc hiện tượng gia tăng kéo dài nồng độ glucocorticoit trong huyết tương, còn được gọi là "hội chứng Cushing". Các bệnh nhân này có nồng độ glucocorticoit gia tăng kéo dài trong huyết tương và thể hiện mức độ dung nạp glucoza giảm, bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo bụng, và chứng loãng xương. Các bệnh nhân này còn có khả năng lành vết thương giảm và da giòn. Việc cho các bệnh nhân mắc hội chứng Cushing dùng chất chủ vận thụ thể glucocorticoit (RU38486) đảo ngược lại các dấu hiệu của hội chứng chuyển

hóa (Neiman LK et al (1985)).

Đã thấy rằng glucocorticoit làm tăng nguy cơ nhiễm và trì hoãn quá trình lành vết thương hở. Các bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoit có nguy cơ cao gấp 2 đến 5 lần bị biến chứng khi trải qua phẫu thuật. Glucocorticoit có ảnh hưởng đến quá trình lành vết thương bằng cách can thiệp vào quá trình sản sinh hoặc hoạt động của các xytokin và các yếu tố sinh trưởng như IGF, TGF-beta, EGF, KGF và PDGF (Beer HD et al (2000)). TGF-beta đảo ngược sự thiếu hụt khả năng lành vết thương do glucocorticoit gây ra ở chuột to bằng cách điều tiết PDGF trong tế bào đơn nhân lớn (Pierce GF et al (1989)). Cũng đã thấy rằng glucocorticoit làm giảm mức độ tổng hợp collagen ở da chuột nhắt và da chuột to *in vivo* và ở nguyên bào sợi của chuột và nguyên bào sợi của người (Oishi Y et al, 2002).

Glucocorticoit đã được cho là liên quan đến các tình trạng bệnh lý đa dạng như hội chứng buồng trứng đa nang, chứng vô sinh, rối loạn chức năng nhớ, rối loạn giấc ngủ, bệnh cơ (*Endocrinology*. 2011 Jan; 152(1):93-102. Epub 2010 Nov 24.PMID: 21106871) và chứng loạn dưỡng cơ. Do đó, khả năng hướng đích enzym mà có tác động đến nồng độ glucocorticoit được hy vọng là giải pháp hứa hẹn để điều trị các tình trạng bệnh lý này:

Trên cơ sở tài liệu sáng chế và công bố báo chí của các hãng, có nhiều hợp chất đã được thử nghiệm về khả năng ức chế 11 β -HSD-1 trong các giai đoạn khác nhau của kênh phát hiện thuốc.

INCB13739 của Incyte Corporation đã xúc tiến tiếp đến pha IIb của thử nghiệm lâm sàng. Kết quả của thử nghiệm pha IIa đối với bệnh đái tháo đường typ 2 (nghiên cứu thử nghiệm 28 ngày, nghiên cứu thử nghiệm kiểm soát bằng thuốc vờ, nghiên cứu thử nghiệm kẹp tăng insulin huyết hai bước) cho thấy rằng nó là an toàn và được dung nạp tốt không có bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng và chứng giảm glucoza huyết.

Mặc dù phân tử này cải thiện đáng kể mức độ nhạy với insulin ở gan, không có cải thiện đáng kể nào về nồng độ glucoza trong huyết tương. Phân tử này dường như có tác dụng tích cực đến các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch bao gồm giảm LDL, tổng lượng cholesterol và triglyxerit cũng như mức tăng HDL vừa phải. INCB13739 hiện đang được nghiên cứu thử nghiệm trong các thử nghiệm pha II b phân khoảng liều lượng ở các bệnh nhân T2D, nồng độ glucoza của các bệnh nhân này không được kiểm soát bằng phép điều trị bằng metformin.

Trong giai đoạn tiền lâm sàng, chất ức chế dẫn đầu INCB13739 của Incyte được thử nghiệm ở khỉ nâu và đã thấy ức chế 11β -HSD-1 béo (INCBO13739, chất ức chế chọn lọc của 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (11β HSD1)) làm gia tăng mức độ nhạy với insulin và làm giảm cholesterol trong huyết tương trong thời gian 28 ngày ở các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2.

Do đó, bằng chứng này cho thấy rõ ràng rằng các hợp chất là chất ức chế của 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza sẽ là hữu dụng để điều trị nhiều tình trạng bệnh lý lâm sàng liên quan đến sự biểu hiện của enzym này. Ngoài ra, mong muốn là các chất ức chế này là các chất ức chế chọn lọc để chúng không cản trở chức năng của các enzym có quan hệ mật thiết như 11β -HSD-2 mà đã biết là các enzyme này tạo ra tác dụng bảo vệ trong cơ thể.

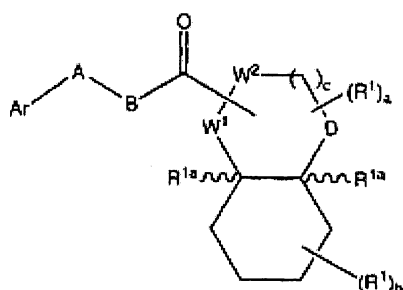
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất các hợp chất là chất ức chế 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza. Kỳ vọng rằng các hợp chất này có thể được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza như nêu trên.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất là chất ức chế 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza và tá dược dược dụng, chất pha loãng hoặc chất mang.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế được dùng để phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính của 11β -hydroxysteroid dehydrogenaza ở động vật có vú.

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkynyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂hetero-xycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxyxycloalkenyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế, C₁-C₁₂alkyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkenyl-oxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkynyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyloxy tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyloxy tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxyxycloalkyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂ heteroxyxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂ heteroxyxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryloxy tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryloxy tùy ý được thế, C₁-C₁₂alkylamino tùy ý được thế, SR², SO₃H, SO₂NR²R³, SO₂R², SONR²R³, SOR², COR², COOH, COOR², CONR²R³, NR²COR³, NR²COOR³, N-R²SO₂R³, NR²CONR²R³, NR²R³, và axyl, hoặc hai R¹ bất kỳ trên các nguyên tử cacbon khác nhau có thể được kết hợp để tạo ra gốc vòng, hoặc hai R¹ trên cùng một nguyên tử cacbon khi cùng nhau có thể tạo ra nhóm có công thức =O hoặc =NR⁵, và hai nhóm R^{1a} có thể được kết hợp để tạo ra liên kết đôi;

Ar là nhóm C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế;

A được chọn từ nhóm bao gồm S, SO, SO₂, O, và -CR^aR^b-;

B là nhóm có công thức -(CR^cR^d)_n-;

trong đó mỗi nhóm R^a, R^b, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế; SR², SO₃H, SO₂NR²R³, SO₂R², SONR²R³, SOR², COR², COOH, COOR², CONR²R³, NR²COR³, NR²COOR³, NR²SO₂R³, NR²CONR²R³, NR²R³, và axyl,

hoặc hai nhóm R^a, R^b, R^c và R^d bất kỳ trên cùng một nguyên tử cacbon cùng nhau có thể tạo ra nhóm xycoloalkyl hoặc phần tử thế có công thức:



trong đó mỗi nhóm R² và R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, và C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và NR^5 ;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, OR^6 , C_1-C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_1-C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_2-C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_1-C_{12} alkyloxy tùy ý được thế, C_1-C_{12} haloalkyloxy tùy ý được thế, C_2-C_{10} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3-C_{12} cycloalkyl tùy ý được thế, C_3-C_{12} cycloalkenyl tùy ý được thế, C_2-C_{12} heterocycloalkyl tùy ý được thế, C_2-C_{12} heterocycloalkenyl tùy ý được thế, C_6-C_{18} aryl tùy ý được thế, và C_1-C_{18} heteroaryl tùy ý được thế,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_2-C_{10} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3-C_{12} cycloalkyl tùy ý được thế, C_6-C_{18} aryl tùy ý được thế, và C_1-C_{18} heteroaryl tùy ý được thế,

hoặc hai gốc bất kỳ hoặc nhiều nhóm trong số R^a , R^b , R^c và R^d có thể cùng nhau tạo ra đa liên kết giữa nguyên tử cacbon liền kề như liên kết đôi hoặc liên kết ba, hoặc gốc vòng liên kết các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào;

W^1 và W^2 được chọn sao cho một nhóm là N và nhóm còn lại là (CR^1_2) ,

liên kết mà nguyên tử cacbon của carbonyl được liên kết vào nhóm bất kỳ trong số W^1 hoặc W^2 là N;

D là O hoặc (CR^1_2) ;

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, và 4;

a là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

b là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, và 8,

c là số nguyên được chọn từ 0, 1, và 2;

hoặc muối được dụng, N-oxit, hoặc tiền dược chất của chúng.

Đối với nhóm bất kỳ của các hợp chất có liên quan về mặt cấu trúc mà có ứng dụng cụ thể, các biến của các hợp chất có công thức (I) theo các phương án nhất định, là đặc biệt hữu dụng trong ứng dụng cuối cùng của chúng.

Theo một số phương án, A là S. Theo một số phương án, A là SO. Theo một số phương án A là SO_2 . Theo một số phương án, A là O. Theo một số phương án, A là CR^aR^b .

Theo một số phương án, R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 ,

CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CF_3 , và OCF_3 . Theo một số phương án, R^a là H. Theo một số phương án, R^b là H. Theo một số phương án, R^a và R^b là khác nhau sao cho nguyên tử cacbon này là nguyên tử cacbon không đối xứng. Theo một số phương án, một trong số hai nhóm R^a và R^b là H và nhóm còn lại là alkyl tùy ý được thể.

B là nhóm có công thức $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$. Theo một số phương án, n bằng 0. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2.

Theo một số phương án, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CF_3 , và OCF_3 . Theo một số phương án, cả R^c và R^d là H sao cho B là CH_2 .

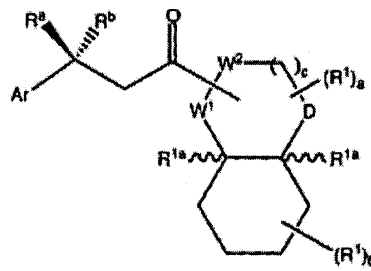
Theo một số phương án, hai hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d có thể cùng nhau tạo ra đa liên kết giữa các nguyên tử cacbon liên kề như liên kết đôi hoặc liên kết ba, hoặc gốc vòng liên kết các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào.

Theo một số phương án, hai nhóm trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d trên các nguyên tử cacbon liên kề được kết hợp để tạo ra liên kết đôi. Theo một số phương án, bốn nhóm trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d trên các nguyên tử cacbon liên kề được kết hợp để tạo ra liên kết ba.

Theo một số phương án, một trong số các nhóm R^a và R^b và một nhóm hoặc cả hai nhóm R^c và R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra gốc vòng. Các ví dụ về các gốc vòng mà có thể được tạo ra bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, n = 2 và một trong số các nhóm R^a và R^b và một hoặc cả hai R^c và R^d trên nguyên tử cacbon hai nguyên tử cacbon bị loại bỏ (trên nguyên tử cacbon vị trí beta) nếu cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon alpha tạo ra gốc vòng. Các ví dụ về gốc vòng mà có thể được tạo ra bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b và B là CH_2 , sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):

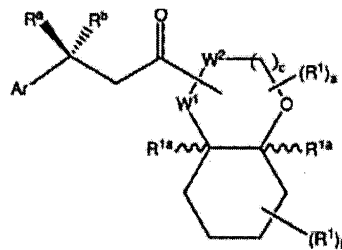


Công thức (II)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , D, a, b và c được xác định trên đây.

Theo một số phương án, D là O. Theo một số phương án, D là $(CR^1)_2$.

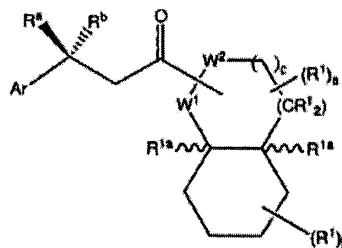
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và D là O, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIIa):



Công thức (IIIa)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a, b và c được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và D là $(CR^1)_2$, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IIIb):

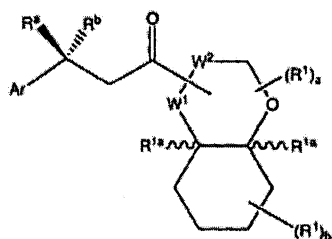


Công thức (IIIb)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a, b và c được xác định trên đây.

Theo một số phương án, c bằng 0 và nhân chứa W^1 và W^2 là nhân có 5 cạnh. Theo một số phương án, c bằng 1 và nhân chứa W^1 và W^2 là nhân có 6 cạnh. Theo một số phương án, c bằng 2 và nhân chứa W^1 và W^2 là nhân có 7 cạnh.

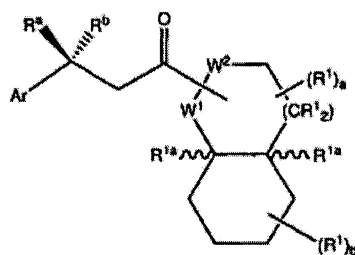
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là O và c bằng 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVa):



Công thức (IVa)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a, và b là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) và c bằng 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVb):

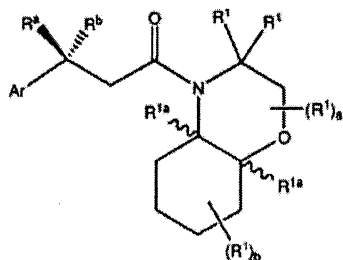


Công thức (IVb)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, W^1 , W^2 , a và b là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, W^1 là N và W^2 là (CR^1_2) . Theo một số phương án, W^1 là (CR^1_2) , và W^2 là N.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là O, c bằng 1, W^1 là N và W^2 là (CR^1_2) . Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (Va):

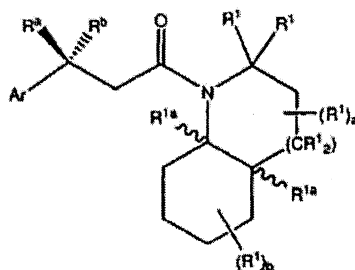


Công thức (Va)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a, và b là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N và

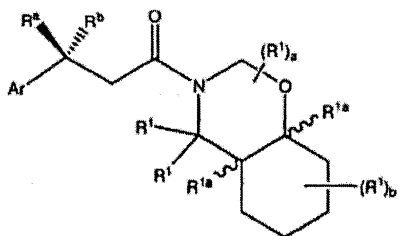
W^2 là (CR^1_2) , sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Vb).



Công thức (Vb)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a và b là như được xác định trên đây.

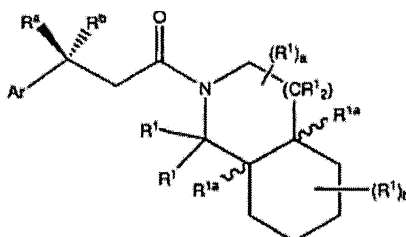
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là O, c bằng 1, W^1 là (CR^1_2) , và W^2 là N, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Vc):



Công thức (Vc)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a, và b là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N và W^2 là (CR^1_2) , sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Vd).



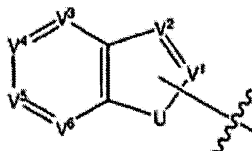
Công thức (Vd)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , Ar, a và b là như được xác định trên đây.

Nhóm Ar có thể là gốc C_1 - C_{18} heteroaryl bất kỳ tùy ý được thể. Các nhóm heteroaryl thích hợp bao gồm thiophen, benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, naphto[2,3-b]thiophen, furan, isoindolizin, xantholen, phenoxatin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin,

tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, quinolin, isoquinolin, phtalazin, naphtyridin, quinoxalin, xinolin, carbazol, phenanthridin, acridin, phenazin, thiazol, isothiazol, phenothiazin, oxazol, isooxazol, furazan, phenoxazin, pyridyl, quinolyl, isoquinoliny, indolyl, và thienyl. Trong từng trường hợp nếu có khả năng cho nhiều vị trí thế trên nhân heteroaryl thì tất cả các điểm gắn có thể đều được dự tính theo sáng chế. Chỉ để làm ví dụ, nếu heteroaryl là gốc pyridyl, thì nó có thể là 2-pyridyly, 3- pyridyl hoặc 4 pyridyl.

Theo một số phương án, Ar là nhóm có công thức VI:



(VI)

trong đó từng nhóm V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 và V^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và CR^7 ;

U được chọn từ nhóm bao gồm NR^8 , O, S và CR^8 ,

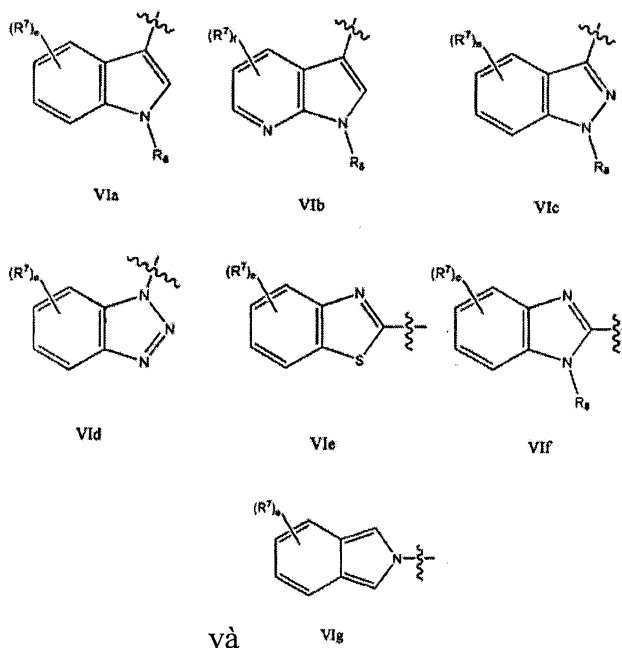
trong đó mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm từng R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{10} heteroalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenylloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenylloxy tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_1 heteroaryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkylamino tùy ý được thế, SR^9 , SO_3H , $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^9 , $SONR^9R^{10}$, SOR^9 , COR^9 , $COOH$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , NR^9COOR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $NR^9CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , và axyl;

trong đó R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H, tùy ý được thế C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl

tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, SO_3H , $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^9 , $SONR^9R^{10}$, SOR^9 , COR^9 , $COOH$, $COOR^9$, và $CONR^9R^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{10} heteroalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} -xycloalkyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, và C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, Ar được chọn từ nhóm bao gồm:



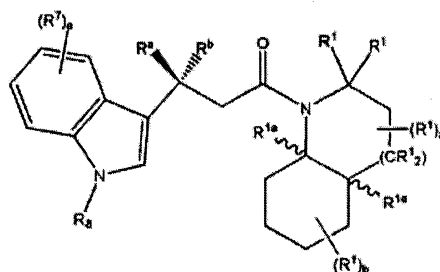
và VIg

trong đó R^7 là như được xác định trên đây;

e là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

f là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, và 3.

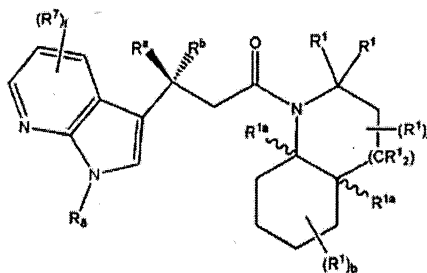
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIa):



Công thức (VIIa)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b và e là như được xác định trên đây.

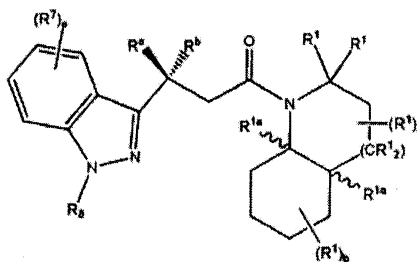
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIb, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIb):



Công thức (VIIb)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b và f là như được xác định trên đây.

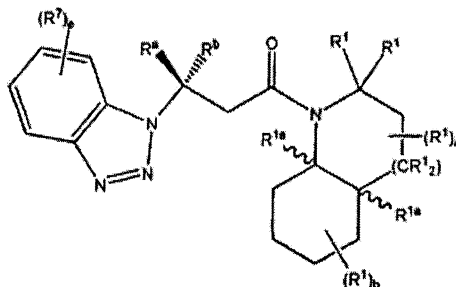
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIc, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIc):



Công thức (VIIc)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b và e là như được xác định trên đây.

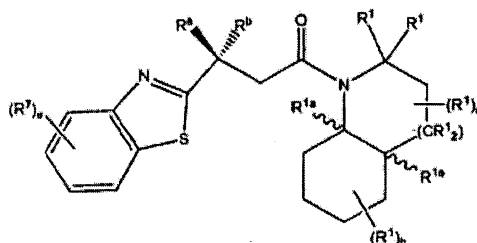
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VId, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIId):



Công thức (VIId)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b và e là như được xác định trên đây.

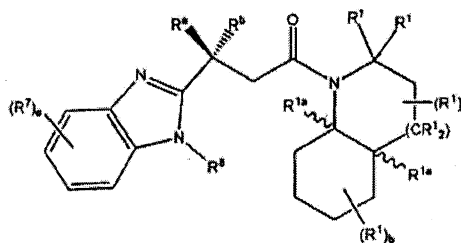
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIe, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIe):



Công thức (VIIe)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b và e là như được xác định trên đây.

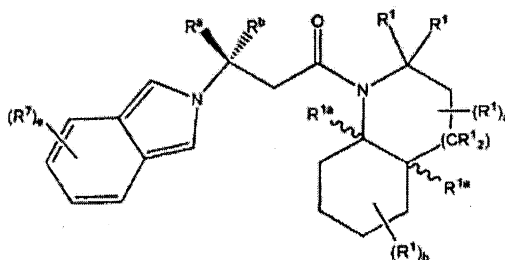
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIf, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIf):



Công thức (VIIf)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , R^8 , a, b và e là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 , D là (CR^1_2) , c bằng 1, W^1 là N, W^2 là (CR^1_2) và Ar là nhóm có công thức VIg, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIIg):

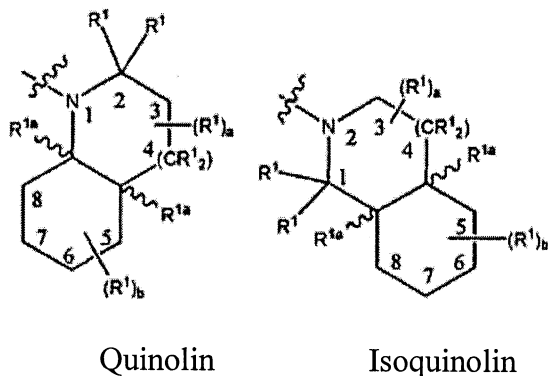


Công thức (VIIg)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^7 , a, b và e là như được xác định trên đây.

Như có thể thấy được nhiều hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế chứa gốc quinolin hoặc gốc isoquinolin như được thể hiện dưới đây. Để hỗ trợ người đọc trong việc

xác định kiểu thể trên các gốc này, cách đánh số nguyên tử trên nhân đã được chấp nhận được thể hiện dưới đây.



Theo một số phương án về các hợp chất nêu trên, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, OH, CO_2H , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, phenyl, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CN và OCH_3 . Theo một số phương án, R^1 là CO_2H .

Theo một số phương án, a bằng 0. Theo một số phương án, a bằng 1. Theo một số phương án, a bằng 2. Theo một số phương án, a bằng 3.

Theo một số phương án, b bằng 0. Theo một số phương án, b bằng 1. Theo một số phương án, b bằng 2. Theo một số phương án, b bằng 3. Theo một số phương án, b bằng 4. Theo một số phương án, b bằng 5. Theo một số phương án, b bằng 6. Theo một số phương án, b bằng 7. Theo một số phương án, b bằng 8.

Trong các hợp chất theo sáng chế, nếu không có chỉ số H đối với R^1 , thì phần tử thể này có thể có mặt trên nguyên tử cacbon bất kỳ sẵn có. Theo một số phương án, phần tử thể nằm ở vị trí 4 của nhân isoquinolin hoặc nhân quinolin. Theo một số phương án, phần tử thể nằm ở vị trí 5 của nhân isoquinolin hoặc nhân quinolin.

Theo một số phương án về các hợp chất nêu trên, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, $\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, OH, CO_2H , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, phenyl, CH_2OH , CN và OCH_3 .

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^2 , thì nhóm R^2 được chọn từ H và $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^2 là H. Theo một số phương án, R^2 là metyl.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^3 , thì nhóm R^3 này được chọn từ H và $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alkyl}$. Theo một số phương án, R^3 là H. Theo một số

phương án, R^3 là metyl.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^4 , thì nhóm R^4 này được chọn từ O và S. Theo một số phương án, R^4 là O. Theo một số phương án, R^4 là S.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^5 , nhóm R^5 này được chọn từ H và C_1 - C_{12} alkyl. Theo một số phương án, R^5 là H. Theo một số phương án, R^5 là metyl.

Theo một số phương án, e bằng 1. Theo một số phương án, e bằng 2. Theo một số phương án e bằng 3. Theo một số phương án e bằng 4. Trong trường hợp nếu e bằng 1, thì nhóm R^7 có thể nằm tại vị trí 4, vị trí 5, vị trí 6 hoặc vị trí 7 trên nhân có sáu cạnh. Theo một số phương án, nếu e bằng 1, thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 4 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 5 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 6 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 7 trên nhân.

Theo một số phương án, f bằng 1. Theo một số phương án, f bằng 2. Theo một số phương án f bằng 3. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 4 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 5 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 6 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^7 nằm tại vị trí 7 trên nhân.

R^7 có thể được chọn từ nhiều loại phần tử thế có thể như nêu trên. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế C_1 - C_{12} haloalkyl, tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycycloalkyloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkoxyl, và C_1 - C_{12} haloalkoxyl. Các phần tử thế R^7 làm ví dụ bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, xyclopropyl, isopropoxy, I, Br, F, Cl, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , OCF_3 , thiophen-2-yl, 5-flo-thiophen-2-yl, furan-2-yl, 5-metyl-furan-2-yl, pyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 3-flo-phenyl, 4-flo-phenyl, 1-metyl pyrol-2-yl, 5-flo-furan-2-yl, 5-xyano-furan-2-yl, và 5-carboxy-furan-2-yl.

R^8 có thể được chọn từ nhiều loại phần tử thế có thể như nêu trên. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN,

C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} haloalkyl, C_1 - C_{12} alkoxyl, và C_1 - C_{12} haloalkoxyl. Phần tử thế R^8 làm ví dụ bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, I, Br, F, Cl, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , và OCF_3 .

Nhiều, nếu như không phải tất cả, biến nêu trên có thể tùy ý được thế. Nếu biến tùy ý được thế thì theo một số phương án, mỗi phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkenyl, heteroxycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyxycloalkyl, alkyloxyheteroxycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $C(=O)NR^eR^f$, $C(=NOH)R^e$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, NR^eR^f , $NR^eC(=O)R^f$, $NR^eC(=O)OR^f$, $NR^eC(=O)NR^fR^g$, $NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$, $NR^eSO_2R^f$, $-SR^e$, $SO_2NR^eR^f$, $-OR^e$, $OC(=O)NR^eR^f$, $OC(=O)R^e$ và axyl,

trong đó R^e , R^f , R^g và R^h độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl, C_1 - C_{12} haloalkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkynyl, C_1 - C_{10} heteroalkyl, C_3 - C_{12} xycloalkyl, C_3 - C_{12} xycloalkenyl, C_1 - C_{12} heteroxycloalkyl, C_1 - C_{12} heteroxycloalkenyl, C_6 - C_{18} aryl, C_1 - C_{18} heteroaryl, và axyl, hoặc hai nhóm bất kỳ hoặc nhiều nhóm R^a , R^b , R^c và R^d , khi cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra hệ nhân dị vòng với 3 đến 12 nguyên tử trên nhân.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, $-NO_2$, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, phenoxy, alkoxyalkyl, benzyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, $-C(O)OR^a$, COOH, SH, và axyl.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: F, Br, Cl, =O, =S, -CN metyl, triflo-metyl, etyl, 2,2,2-trifloetyl, isopropyl, propyl,

2-ethyl-propyl, 3,3-dimethyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimethyl-butyl, 2-ethyl-butyl, pentyl, 2-methyl-pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl, octyl, phenyl, NH_2 , $-\text{NO}_2$, phenoxy, hydroxy, metoxy, triflo-metoxo, etoxy, và metylendioxy.

Theo cách khác, hai phần tử thế tùy ý trên cùng một gốc có thể cùng nhau kết hợp tạo ra phần tử thế vòng ngưng tụ đã được gắn vào gốc mà tùy ý được thế. Do đó, thuật ngữ tùy ý được thế bao gồm nhân được ngưng tụ như nhân xycloalkyl, nhân heteroxycloalkyl, nhân aryl hoặc nhân heteroaryl.

Ngoài các hợp chất có công thức I, các phương án đã được bộc lộ còn liên quan đến các muối được dụng, các N-oxit được dụng, các tiền được chất được dụng, và các được chất chuyển hóa của các hợp chất này, và các muối được dụng của các chất chuyển hóa này.

Sáng chế còn đề xuất các được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá được.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong quy trình bào chế thuốc dùng để điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, tăng đường huyết quá mức, khả năng dung nạp glucoza kém, chứng tăng insulin huyết, tăng mỡ máu, tăng triglycerit trong máu, tăng cholesterol trong máu, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, hiện tượng béo bụng, bệnh tăng nhãn áp, chứng cao huyết áp, chứng xơ vữa động mạch và di chứng của nó, bệnh vồng mạc và các rối loạn bệnh lý khác ở mắt, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh cơ, chứng loãng xương, bệnh viêm xương

khớp mãn tính, mất trí, chứng trầm cảm, bệnh thoái hóa thần kinh, các rối loạn tâm thần, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng vô sinh, bệnh Cushing, hội chứng Cushing, bệnh do virus, và các bệnh viêm.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý là bệnh đái tháo đường. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý là bệnh đái tháo đường typ II.

Theo một số phương án, hợp chất này được dùng kết hợp với tá dược. Theo một số phương án, tá dược này được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha.-glucosidaza; (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất này được dùng làm chất thay thế cho phép điều trị đơn lẻ hoặc phép điều trị kết hợp, trong trường hợp điều trị không thành công bằng tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha.-glucosidaza; (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, tác nhân làm nhạy insulin được chọn từ nhóm bao gồm (i) chất chủ vận PPAR-gama, (ii) chất chủ vận PPAR-alpha, (iii) chất chủ vận kép PPAR-alpha/gama, (iv) điguanua, và hỗn hợp của chúng.

Các khía cạnh này và các bộc lộ khác theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, nhiều thuật ngữ được dùng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, nhằm mục đích rõ ràng, nhiều thuật ngữ sẽ được định nghĩa.

Thuật ngữ “không được thể” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không có phần tử thể hoặc các phần tử thể duy nhất là hydro.

Thuật ngữ "tùy ý được thể" được dùng trong toàn bộ bản mô tả này biểu thị rằng nhóm có thể hoặc không thể được thể tiếp hoặc được ngưng tụ (sao cho tạo ra hệ đa vòng ngưng tụ), với một hoặc nhiều phần tử thể không là hydro. Theo các phương án nhất định,

các phần tử thể là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkenyl, heteroxycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyxycloalkyl, alkyloxyheteroxycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, -C(=O)OH, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, C(=O)NR^eR^f, C(=NOH)R^e, C(=NR^e)NR^fR^g, NR^eR^f, NR^eC(=O)R^f, NR^eC(=O)OR^f, NR^eC(=O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^f)NR^gR^h, NR^eSO₂R^f, -SR^e, SO₂NR^eR^f, -OR^e, OC(=O)NR^eR^f, OC(=O)R^e và axyl,

trong đó R^e, R^f, R^g và R^h độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂alkynyl, C₁-C₁₀heteroalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkenyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkenyl, C₆-C₁₈aryl, C₁-C₁₈heteroaryl, và axyl, hoặc hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a, R^b, R^c và R^d, khi cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra hệ nhân dị vòng với 3 đến 12 nguyên tử trên nhân.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, -COOH, -SH, và axyl.

Các ví dụ về các phần tử thể tùy ý thích hợp cụ thể bao gồm F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, và CN.

Trong định nghĩa của nhiều phân tử thể dưới đây, có cụm từ “nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối”. Điều này nhằm nhấn mạnh rằng việc sử dụng thuật ngữ đó nhằm bao gồm tình huống khi nhóm này là nhóm liên kết giữa hai phần khác của phân tử cũng như khi nó là nhóm cuối mạch. Bằng cách sử dụng thuật ngữ alkyl làm ví dụ, một số tài liệu công bố sử dụng thuật ngữ “alkylen” cho nhóm cầu nối và do đó trong các tài liệu công bố khác này có sự phân biệt giữa thuật ngữ “alkyl” (nhóm cuối mạch) và “alkylen” (nhóm cầu nối). Trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, không tạo ra sự phân biệt như vậy và hầu hết nhóm có thể là nhóm cầu nối hoặc nhóm cuối mạch.

Thuật ngữ "axyl" có nghĩa là nhóm $R-C(=O)-$, trong đó nhóm R có thể là nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về axyl bao gồm axetyl và benzoyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "axylamino" có nghĩa là nhóm $R-C(=O)-NH-$, trong đó nhóm R có thể là nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "alkenyl" là nhóm hoặc phần của nhóm biểu thị nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt nhất là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, trong mạch thẳng. Nhóm này có thể chứa nhiều liên kết đôi trong mạch thẳng và định hướng của mỗi nhóm độc lập là E hoặc Z. Tốt hơn, nếu nhóm alkenyl là nhóm 1-alkenyl. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl và nonenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkenyl-O-, trong đó alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm alkenyloxy được ưu tiên là nhóm C_1-C_6 alkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua

nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "alkyl" được dùng đối với nhóm hoặc phần của nhóm để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là C_1 - C_{12} alkyl, tốt hơn nữa C_1 - C_{10} alkyl, tốt nhất là C_1 - C_6 trừ khi được nêu rõ theo cách khác. Các ví dụ về thích hợp các phần tử thể C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh bao gồm metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, hexyl, và các nhóm tương tự. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkylamino" bao gồm cả mono-alkylamino và dialkylamino, trừ khi được nêu cụ thể. "Mono-alkylamino" có nghĩa là nhóm alkyl-NH-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. "Dialkylamino" có nghĩa là nhóm $(alkyl)_2N$ -, trong đó mỗi nhóm alkyl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là như được xác định trên đây trong bản mô tả này về alkyl. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C_1 - C_6 alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "alkylaminocarbonyl" được dùng để chỉ nhóm có công thức $(alkyl)_x-(H)_yNC(=O)-$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này, x bằng 1 hoặc 2, và tổng $X+Y=2$. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "alkyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkyl-O-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu alkyloxy là C_1 - C_6 alkyloxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy và etoxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkyloxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-alkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkyloxyaryl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-aryl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm aryl.

Thuật ngữ "alkyloxycarbonyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-O-C(=O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆ alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxycarbonyl và ethoxycarbonyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "alkyloxyxycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-xycloalkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc xycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ "alkyloxyheteroaryl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-heteroaryl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc heteroaryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroaryl này.

Thuật ngữ "alkyloxyheteroxycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-heteroxycloalkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroxycloalkyl.

Thuật ngữ "alkylsulfinyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-S(=O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆ alkyl. Các nhóm alkylsulfinyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfinyl và etylsulfinyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-S(=O)₂-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfonyl và etylsulfonyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkynyl" làm một nhóm hoặc phần của nhóm có nghĩa là nhóm

hydrocacbon béo chứa liên kết ba cacbon-cacbon và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch thẳng. Các cấu trúc làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl và propynyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkynyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkynyl-O-, trong đó alkynyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm alkynyloxy được ưu tiên là nhóm C₁-C₆alkynyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "aminoalkyl" có nghĩa là nhóm NH₂-alkyl-, trong đó nhóm alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" có nghĩa là nhóm NH₂-S(=O)₂-. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "aryl" làm một nhóm hoặc phần của nhóm biểu thị (i) vòng cacbon thơm một vòng hoặc đa vòng ngưng tụ (cấu trúc nhân có các nguyên tử trên nhân đều là nguyên tử cacbon) tốt hơn là có 5 đến 12 nguyên tử trong mỗi nhân. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, và nhóm tương tự; (ii) gốc vòng cacbon thơm hai vòng no một phần tùy ý được thế, trong đó phenyl và nhóm C₅₋₇ xycloalkyl hoặc nhóm C₅₋₇ xycloalkenyl được ngưng tụ cùng với nhau để tạo ra cấu trúc vòng, như tetrahydronaphthyl, indenyl hoặc indanyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Thông thường, nhóm aryl là nhóm C₆-C₁₈ aryl.

Thuật ngữ "arylalkenyl" có nghĩa là nhóm aryl-alkenyl-, trong đó aryl và alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm arylalkenyl làm ví dụ bao gồm phenylalyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" có nghĩa là nhóm aryl-alkyl-, trong đó gốc aryl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm arylalkyl được ưu tiên chứa

gốc C_{1-5} alkyl. Các nhóm arylalkyl làm ví dụ bao gồm benzyl, phenetyl, 1-naphtalenmetyl và 2-naphtalenmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "arylalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm aryl-alkyl-O-, trong đó alkyl và aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "arylamino" bao gồm cả mono-arylamino và di-arylamino trừ khi được nêu cụ thể. Mono-arylamino có nghĩa là nhóm có công thức arylNH-, trong đó aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Di-arylamino có nghĩa là nhóm có công thức (aryl)₂N-, trong đó mỗi aryl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là như được xác định trên đây trong bản mô tả này về aryl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "arylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm aryl-heteroalkyl-, trong đó gốc aryl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "aryloxy" được dùng để chỉ nhóm aryl-O-, trong đó aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu aryloxy là C_6 - C_{18} aryloxy, tốt hơn nữa C_6 - C_{10} aryloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "arylsulfonyl" có nghĩa là nhóm aryl-S(=O)₂-, trong đó nhóm aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

"Liên kết" là mỗi liên kết giữa các nguyên tử trong một hợp chất hoặc một phân tử. Liên kết có thể là liên kết đơn, liên kết đôi, hoặc liên kết ba.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" có nghĩa là hệ nhân một vòng không no hoặc hệ nhân đa

vòng chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và tốt hơn là có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trong mỗi nhân. Các nhân xycloalkenyl một vòng làm ví dụ bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xycloheptenyl. Nhóm xycloalkenyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Nhóm xycloalkenyl thường là nhóm C₃-C₁₂ alkenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ vòng cacbon một vòng no hoặc vòng cacbon ngưng tụ hoặc vòng cacbon đa vòng spiro tốt hơn là có 3 đến 9 nguyên tử cacbon trong mỗi nhân, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và nhóm tương tự, trừ khi có quy định khác. Nó bao gồm các hệ một vòng như xyclopropyl và xyclohexyl, hệ hai vòng như decalin, và các hệ đa vòng như adamantan. Nhóm xycloalkyl thường là nhóm C₃-C₁₂ alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-alkyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm monoxycloalkylalkyl làm ví dụ bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl và xycloheptylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkenyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-alkenyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "xycloalkylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-heteroalkyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl-O-, trong đó xycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Xycloalkyloxy được ưu tiên là C₁-C₆xycloalkyloxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropanoxy và xyclobutanoxyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "xycloalkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm xycloalkenyl-O-, trong đó xycloalkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu xycloalkenyloxy là C_1 - C_6 xycloalkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Việc điều trị không thành công có thể được xác định là tình trạng bệnh lý, trong đó nồng độ glucoza huyết khi không đói thấp hơn 200mg/dl và nồng độ glucoza huyết khi đói (không được ăn trong thời gian ít nhất 8 giờ) thấp hơn 126mg/dl được duy trì sau khi dùng tác nhân này với liều lượng khuyến cáo.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom và iốt. Nhóm haloalkyl thường có công thức $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$, trong đó mỗi X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I. Trong nhóm loại này, n thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. m thường nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl và triflometyl.

Thuật ngữ "haloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkenyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ "haloalkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkynyl như được xác định trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thế bằng nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ "halogen" là clo, flo, brom hoặc iốt.

Thuật ngữ "heteroalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và nguyên tử hydro liên kết bất kỳ) được thế một cách độc lập bằng nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ S, O, P và NR', trong đó R' được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, và C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế. Heteroalkyl làm ví dụ bao gồm alkyl ete, alkyl amin bậc hai và alkyl amin bậc ba, amit,

alkyl sulfua, và các nhóm tương tự. Các ví dụ về heteroalkyl còn bao gồm hydroxyC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl, aminoC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylaminoC₁-C₆alkyl, và di(-C₁-C₆alkyl)aminoC₁-C₆alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroalkyl-O-, trong đó heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroalkyloxy là C₂-C₆heteroalkyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroaryl" riêng lẻ hoặc phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm chứa nhân thơm (tốt hơn là nhân thơm có 5 hoặc 6 cạnh) có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại làm nguyên tử trên nhân trong nhân thơm, trong đó các nguyên tử còn lại trên nhân là nguyên tử cacbon. Các nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm thiophen, benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, naphtho[2,3-b]thiophen, furan, isoindolizin, xantholen, phenoxatin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, quinolin, isoquinolin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, xinolin, carbazol, phenanthridin, acridin, phenazin, thiazol, isothiazol, phenothiazin, oxazol, isooxazol, furazan, phenoxazin, 2-, 3- hoặc 4- pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 8- quinolyl, 1-, 3-, 4-, hoặc 5- isoquinoliny 1-, 2-, hoặc 3- indolyl, và 2-, hoặc 3-thienyl. Nhóm heteroaryl thường là nhóm C₁-C₁₈ heteroaryl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-alkyl, trong đó gốc heteroaryl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm heteroarylalkyl được ưu tiên chứa gốc alkyl thấp. Các nhóm heteroarylalkyl làm ví dụ bao gồm pyridylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "heteroarylalkenyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-alkenyl-, trong đó gốc heteroaryl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "heteroarylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-heteroalkyl-, trong

đó gốc heteroaryl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "heteroaryloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroaryl-O-, trong đó heteroaryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroaryloxy là C₁-C₁₈heteroaryloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ nhân một vòng, hai vòng hoặc đa vòng no, không no một phần hoặc hoàn toàn không no chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh và oxy làm nguyên tử trên nhân. Các ví dụ về các gốc dị vòng bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl và heteroaryl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này nhưng chứa ít nhất một liên kết đôi. Nhóm heteroxycloalkenyl thường là nhóm C₂-C₁₂ heteroxycloalkenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng để chỉ nhân no một vòng, hai vòng, hoặc đa vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, tốt hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong ít nhất một nhân. Tốt hơn, nếu mỗi nhân có 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là 4 đến 7 cạnh. Các ví dụ về các phân tử thể heteroxycloalkyl thích hợp bao gồm pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morpholino, 1,3-điazapan, 1,4-điazapan, 1,4-oxazepan, và 1,4-oxathia-pan. Nhóm heteroxycloalkyl thường là nhóm C₂-C₁₂heteroxycloalkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-alkyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm heteroxycloalkylalkyl làm ví dụ bao gồm (2-tetrahydrofuryl)metyl, (2-tetrahydrothiofuranyl) metyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkenyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-

alkenyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm heteroxycloalkyl-heteroalkyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-O-, trong đó heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroxycloalkyloxy là C₁-C₆heteroxycloalkyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkenyl-O-, trong đó heteroxycloalkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroxycloalkenyloxy là C₁-C₆heteroxycloalkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nhóm OH. Nhóm hydroxyalkyl thường có công thức C_nH_(2n+1-x)(OH)_x. Trong nhóm loại này, n thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. x thường nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

Thuật ngữ "sulfinyl" có nghĩa là nhóm R-S(=O)-, trong đó nhóm R có thể là OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "sulfinylamino" có nghĩa là nhóm R-S(=O)-NH-, trong đó nhóm R có

thể là nhóm OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; aryl hoặc heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "sulfonyl" có nghĩa là nhóm $R-S(=O)_2-$, trong đó nhóm R có thể là nhóm OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; aryl hoặc heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "sulfonlamino" có nghĩa là nhóm $R-S(=O)_2-NH-$. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Cần phải hiểu rằng nhóm bao gồm các hợp chất có công thức (I) bao gồm cả các dạng đồng phân, kể cả các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, các chất hỗn hợp, và các chất đồng phân dị hình ở dạng chất đồng phân cấu hình "E" hoặc "Z" hoặc hỗn hợp gồm chất đồng phân E và chất đồng phân Z. Cũng cần phải hiểu rằng một số dạng đồng phân như chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, và chất đồng phân dị hình có thể được tách theo phương pháp vật lý và/hoặc phương pháp hóa học và bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đối với các hợp chất mà có khả năng xảy ra hiện tượng đồng phân dị hình, các tác giả sáng chế đã tạo ra chất đồng phân được cho là của hợp chất này mặc dù có thể thấy rằng chất đồng phân khác có thể là định dạng cấu trúc chính xác.

Một vài hợp chất trong số các hợp chất theo các phương án đã được bộc lộ có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, chất triệt quang, và/hoặc hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, chất triệt quang và hỗn hợp của chúng, đều được dự tính nằm trong phạm vi đối tượng được bộc lộ và yêu cầu bảo hộ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) dự định bao trùm, nếu thích hợp, dạng đã được solvat hóa cũng như dạng không solvat hóa được của hợp chất. Do đó, mỗi hợp chất có công thức bao gồm các hợp chất có cấu trúc chỉ định, kể cả dạng đã được hydrat hóa cũng như dạng không được hydrat hóa.

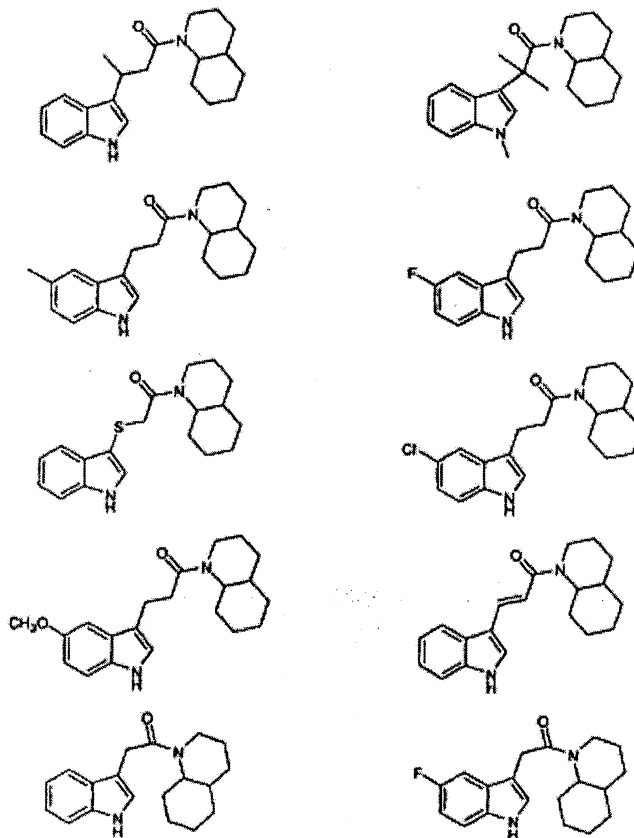
Thuật ngữ "các muối được dụng" được dùng để chỉ các muối mà giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của các hợp chất nêu trên, và bao gồm các muối cộng axit được dụng và các muối cộng bazơ được dụng. Các muối cộng axit được dụng thích hợp của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ axit vô cơ hoặc từ axit hữu cơ. Các ví dụ về các axit vô cơ này là axit clohydric, axit sulfuric, và axit phosphoric. Các axit thích hợp hữu cơ có thể được chọn từ các nhóm axit hữu cơ sulfonic và sulfonic dị vòng béo, vòng béo, thơm, các ví dụ về chúng là axit formic, axetic, propanoic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tarttric, xitric, fumaric, maleic, alkyl sulfonic, arylsulfonic. Thông tin bổ sung về các muối được dụng có thể được tìm thấy trong: Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. Trong trường hợp các tác nhân mà là chất rắn, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng các hợp chất, các tác nhân và các muối theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc dạng chất đa hình khác nhau, tất cả được dự tính trong phạm vi của sáng chế và các công thức đã nêu.

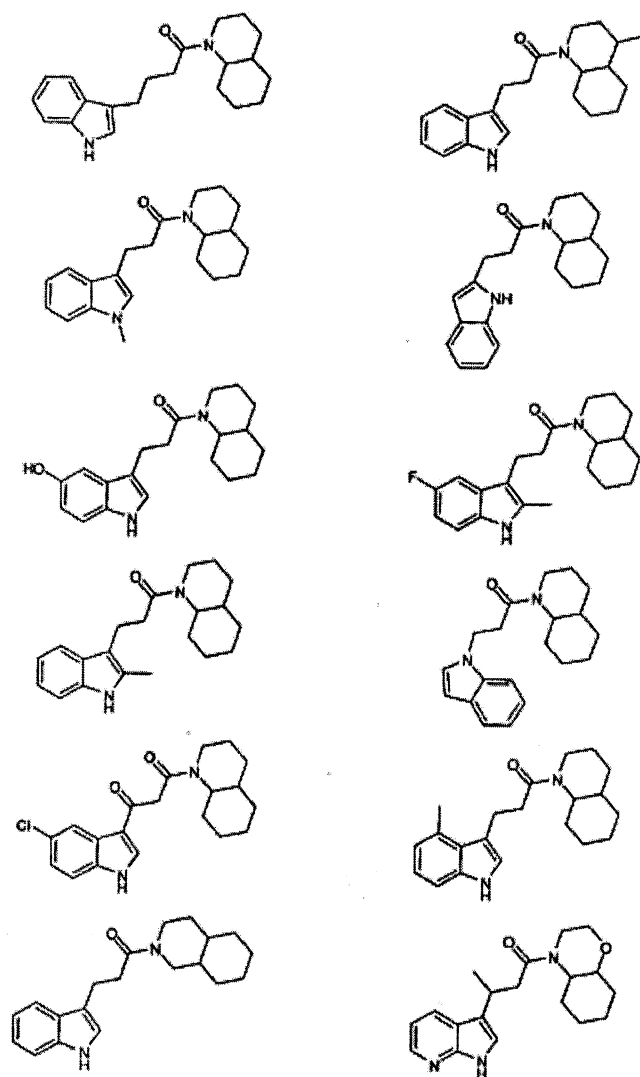
Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là hợp chất mà trải qua quá trình chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) trong hệ sinh học, thường theo cách chuyển hóa (ví dụ, bằng cách thủy phân, khử hoặc oxy hóa). Ví dụ, este tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl có thể chuyển hóa được bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc. Các este thích hợp của các hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl, ví dụ là axetat, xitrat, lactat, tartrat, malonat, oxalat, salixylat, propionat, succinat, fumarat, maleat, metylen-bis- β -hydroxynaphtoat, gestisat, isethionat, đi-*p*-toluoyltartrat, metansulphonat, etansulphonat, benzensulphonat, *p*-toluensulphonat, xyclohexylsulphamat và quinat. Để làm ví dụ khác, este tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy có thể được chuyển hóa bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc. (Các ví dụ về tiền dược chất este là các hợp chất được bộc lộ trong bài: F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). Tương tự, axyl tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm amin có thể chuyển hóa được bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc (Nhiều ví dụ về tiền dược chất đối với nhóm chức này và nhóm chức khác, kể cả amin, được bộc lộ trong: Prodrugs: Challenges and Rewards (Phần 1 và 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007).

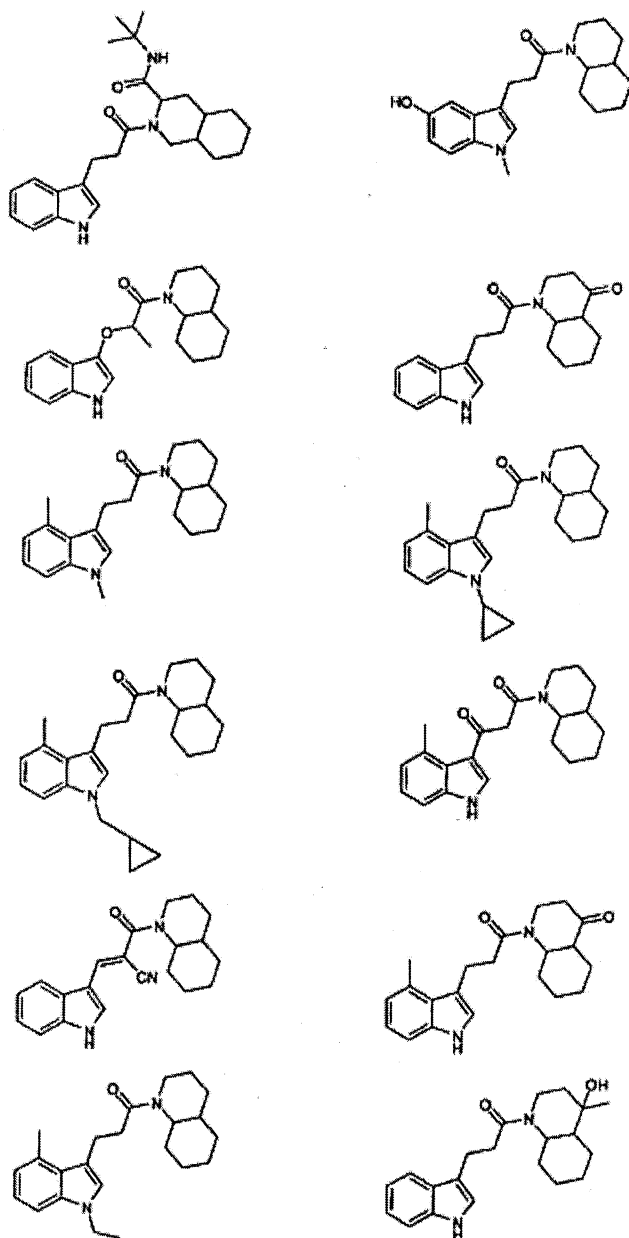
Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" hoặc "lượng hữu hiệu" là lượng đủ để đạt được kết quả có lợi hoặc mong muốn về mặt lâm sàng. Lượng hữu hiệu có thể được

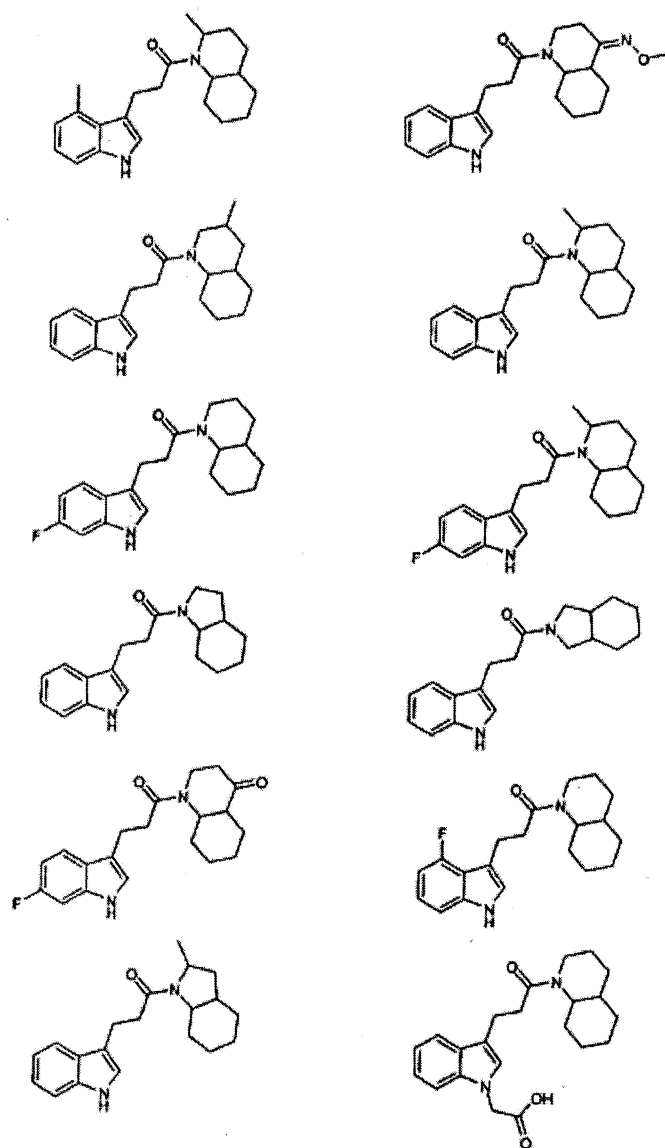
dùng thành một hoặc nhiều lần dùng. Lượng hữu hiệu thường là đủ để làm thuyên giảm, làm giảm, làm ổn định, đảo ngược, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của tình trạng bệnh lý.

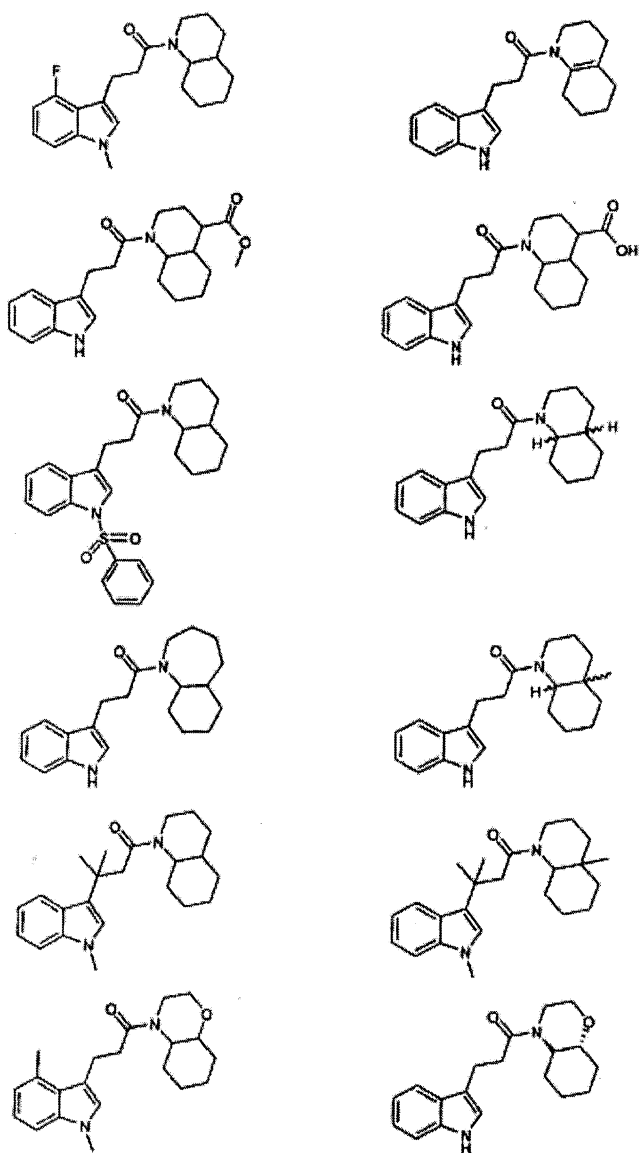
Các hợp chất cụ thể theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức sau:

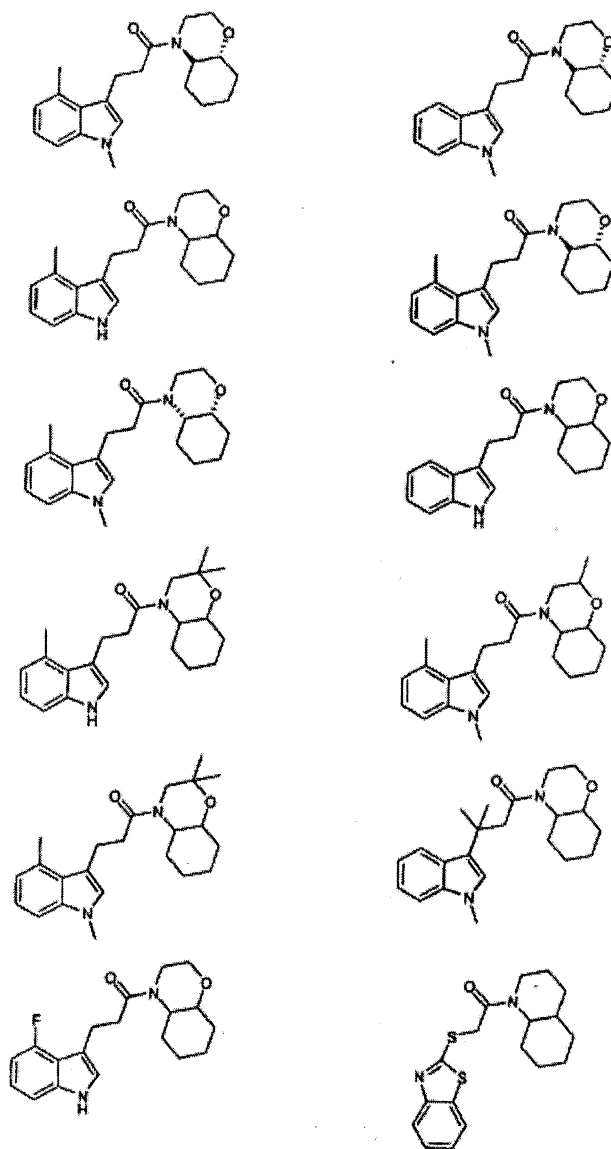


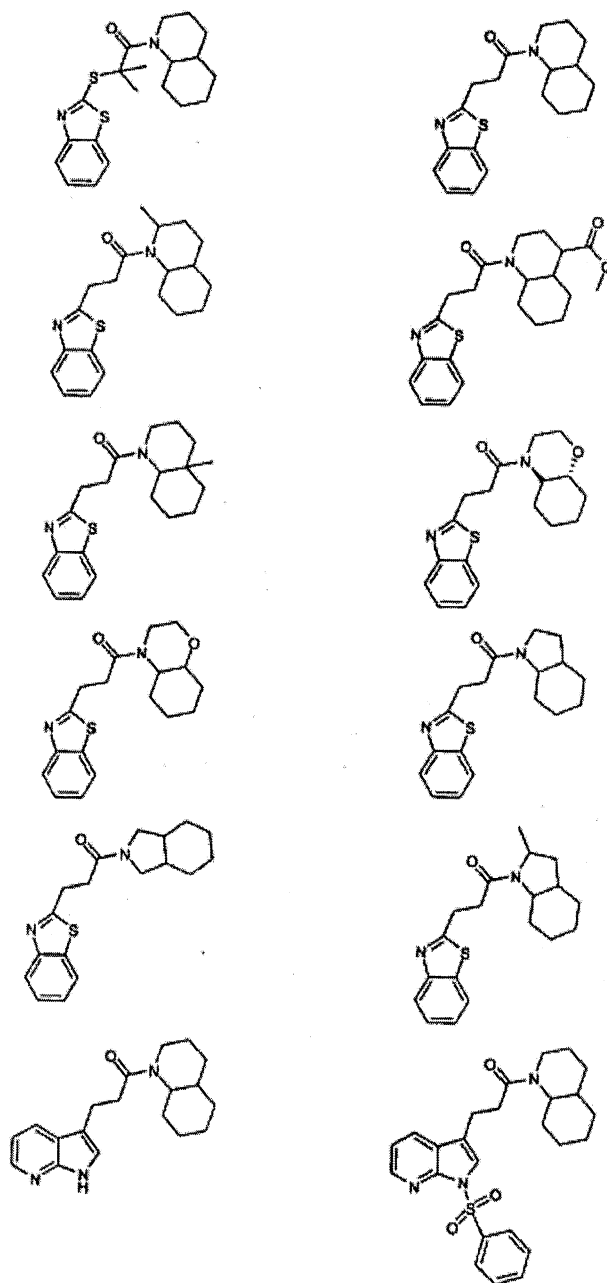


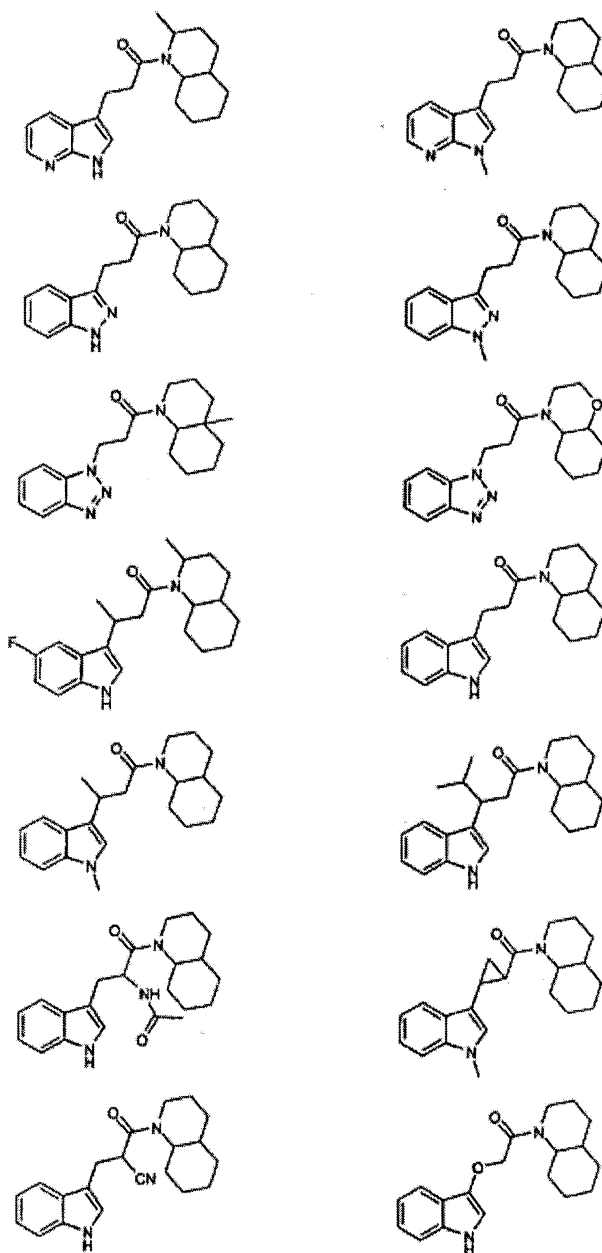


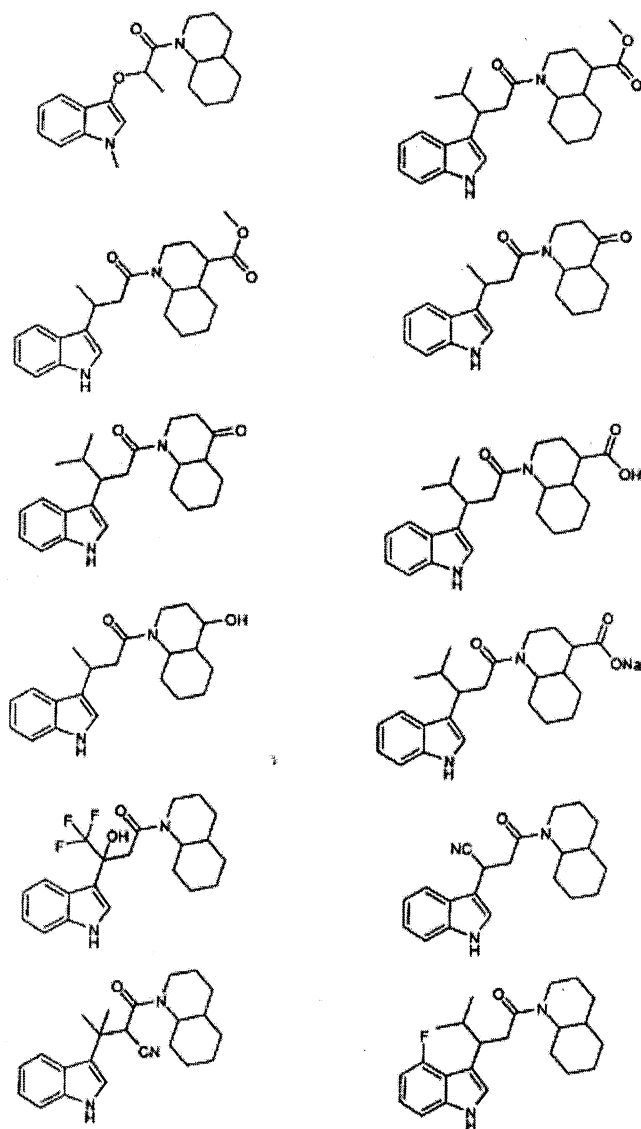


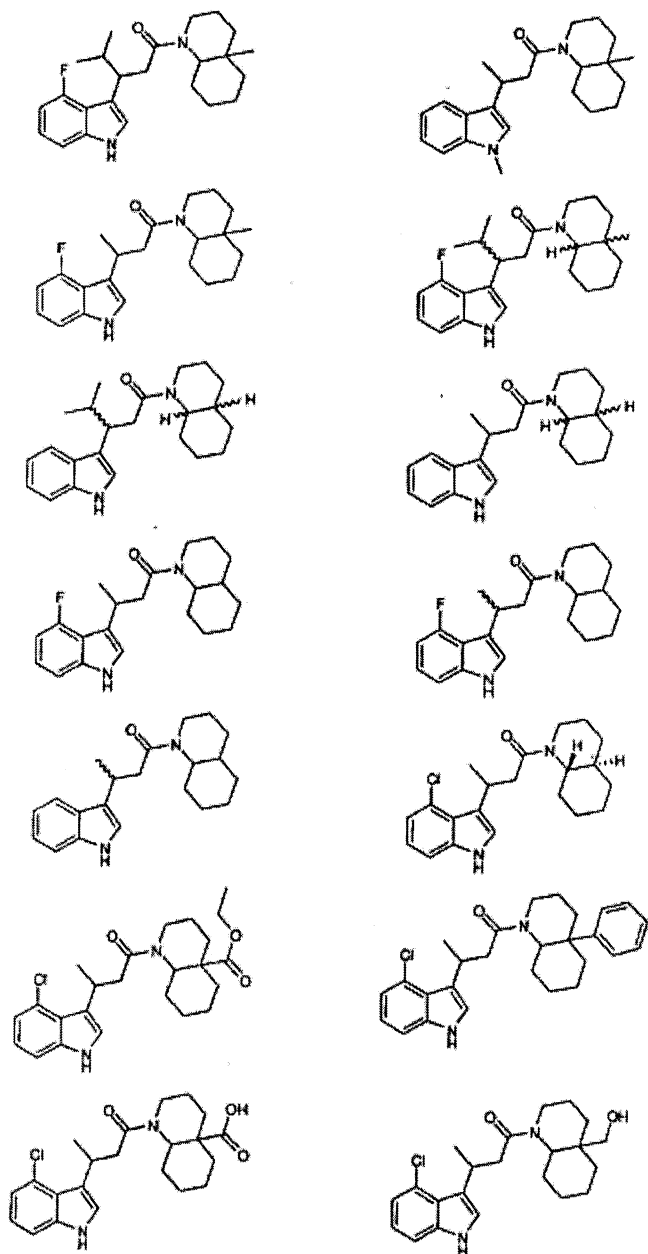


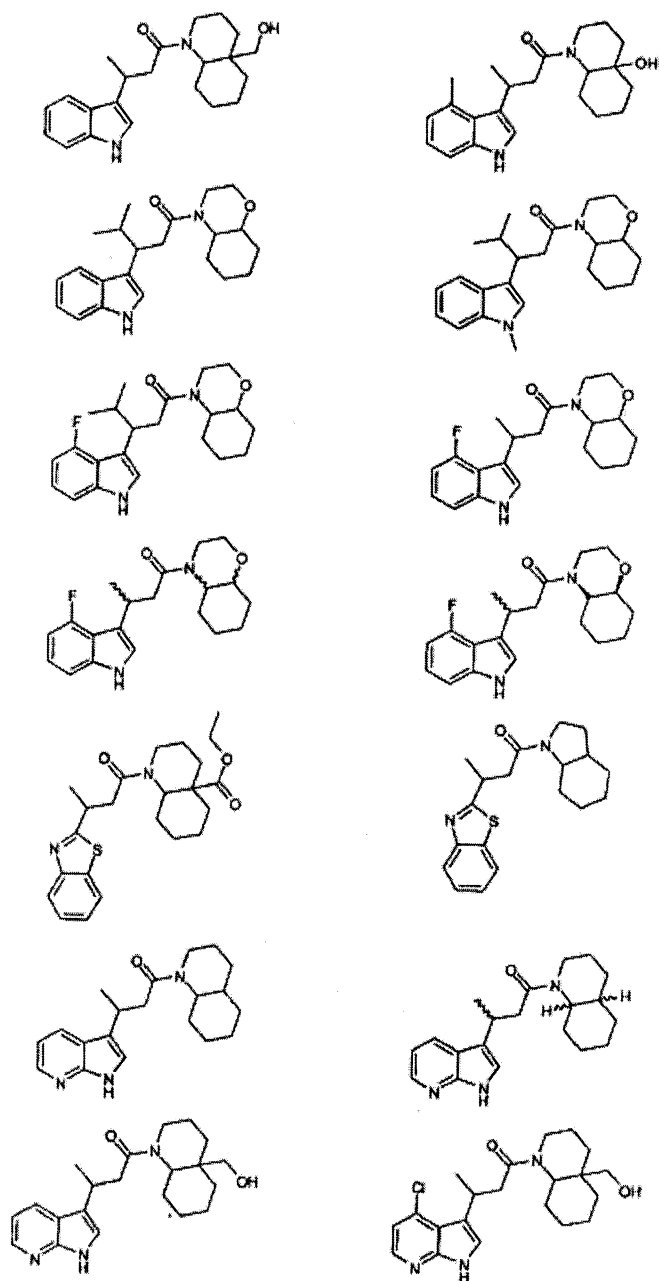


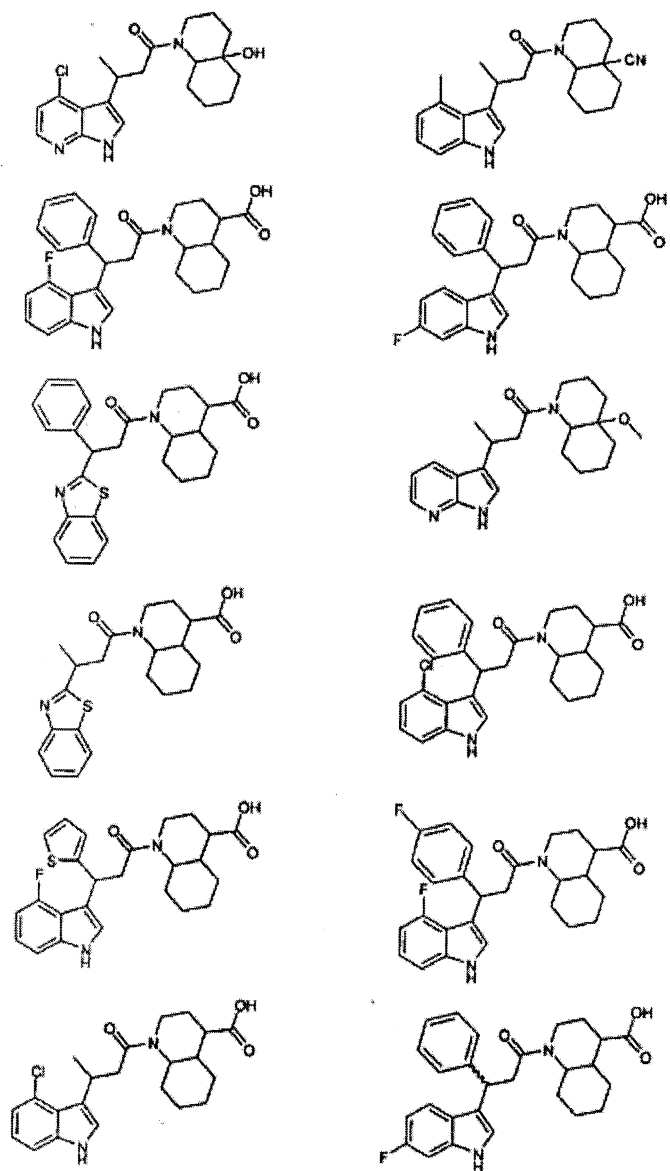


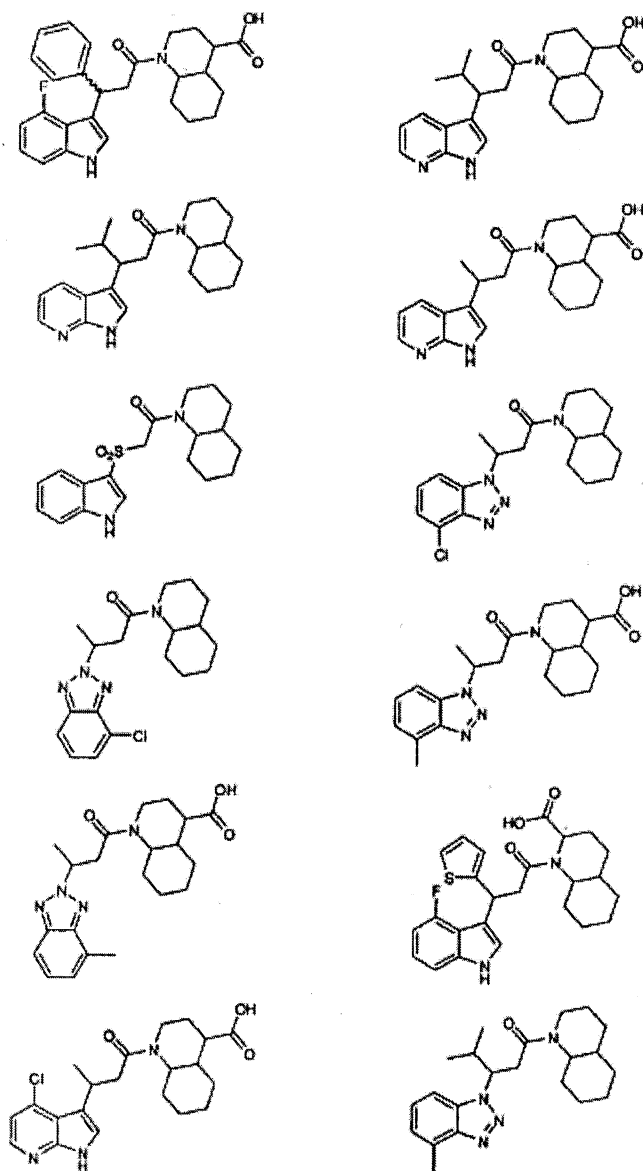


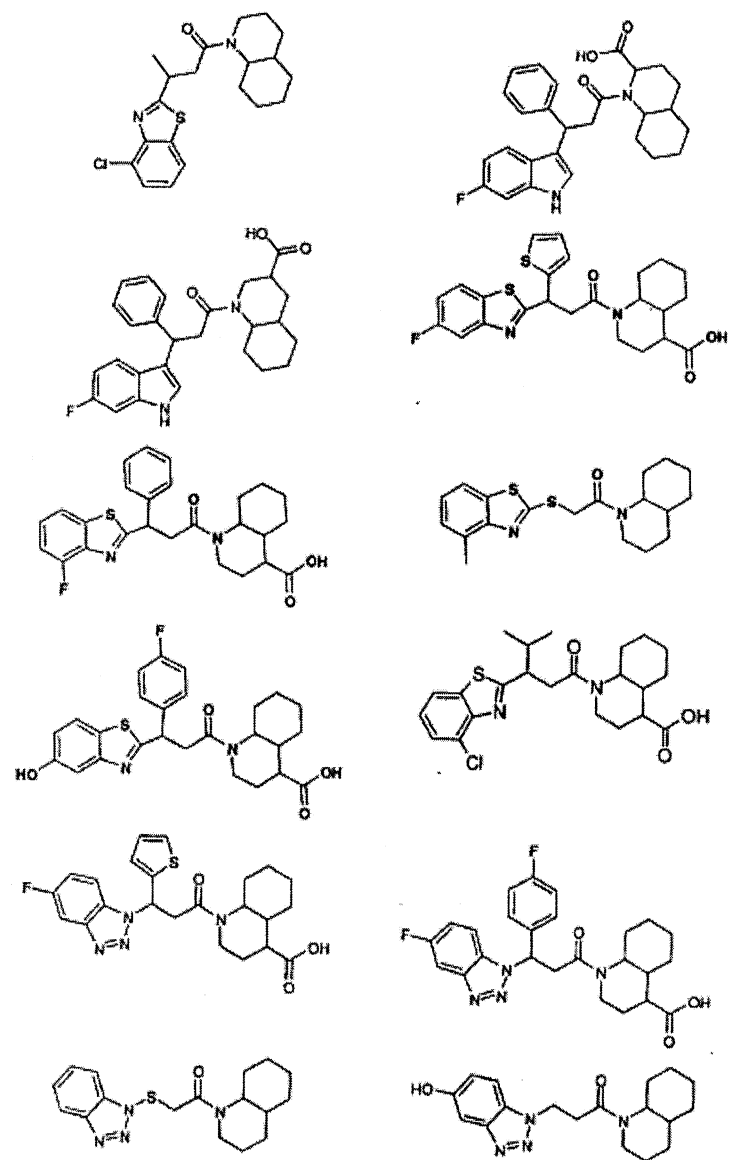


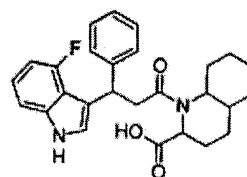
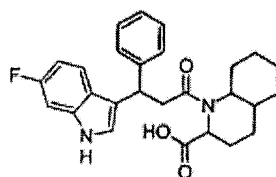
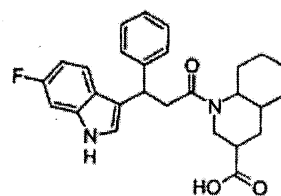
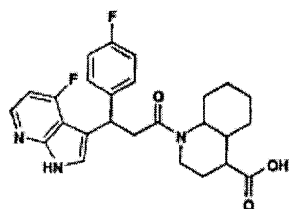
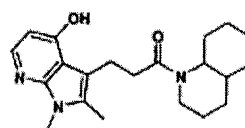
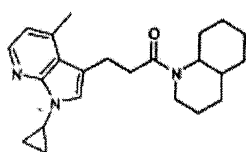
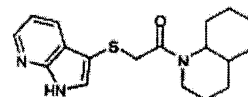
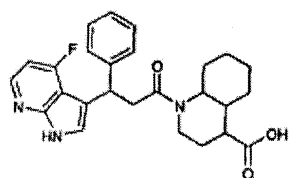
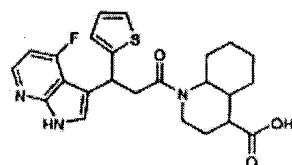
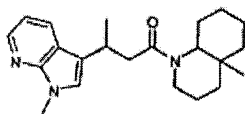
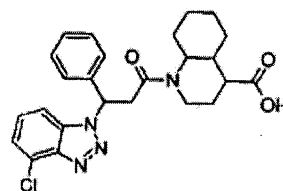
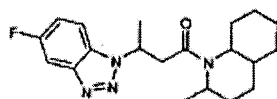


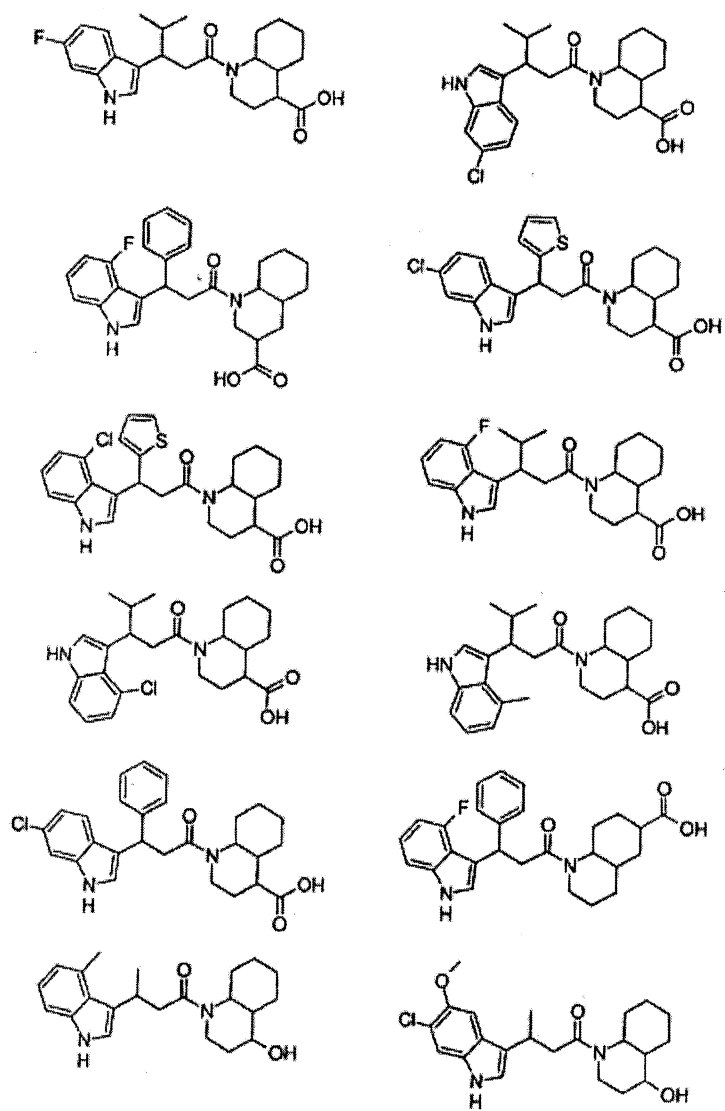


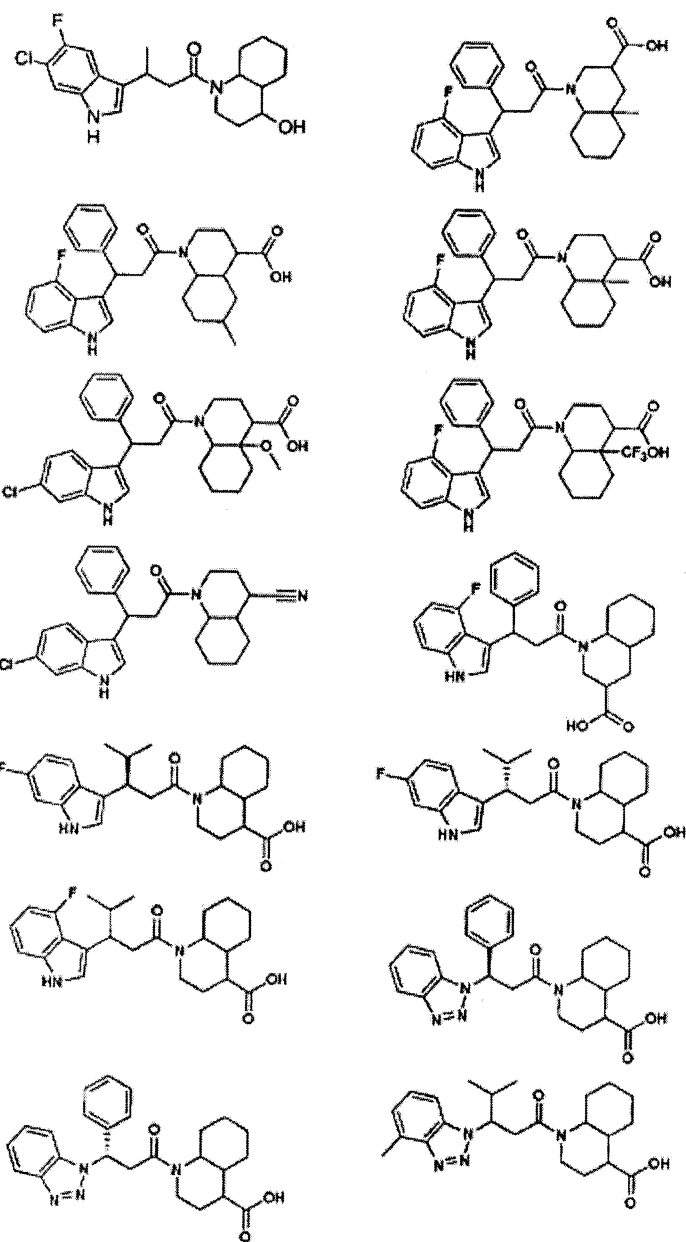


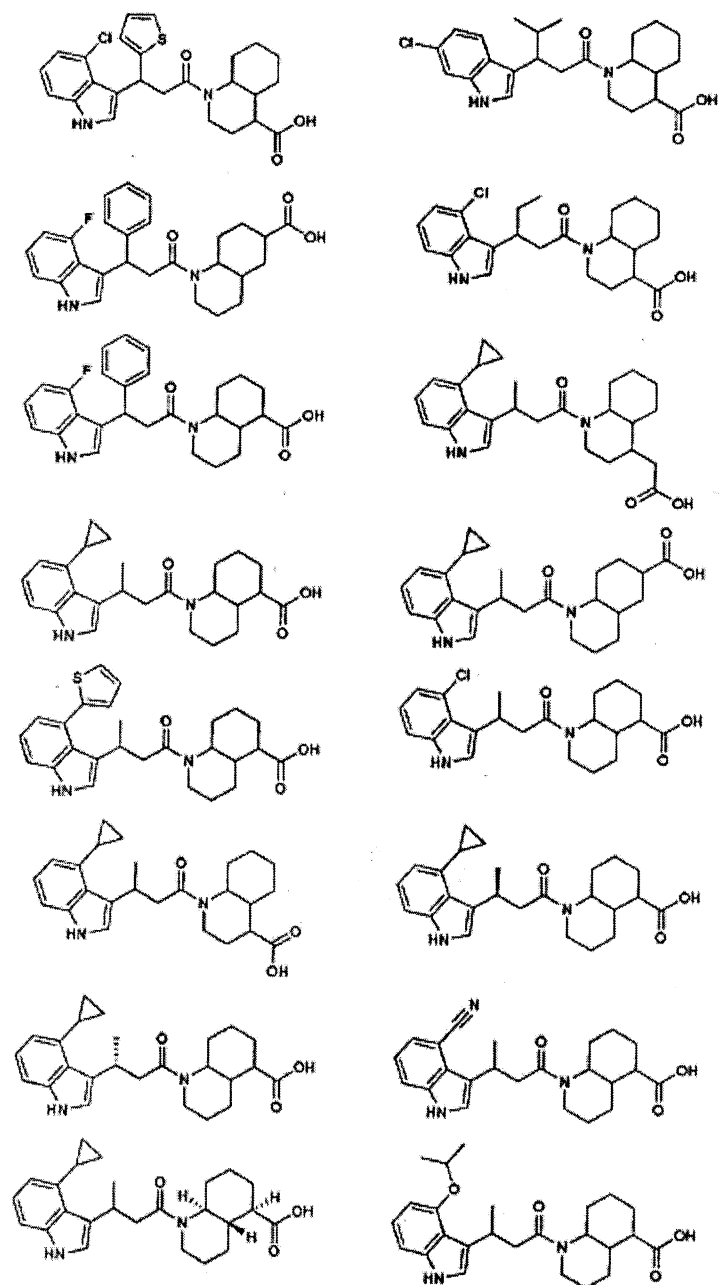


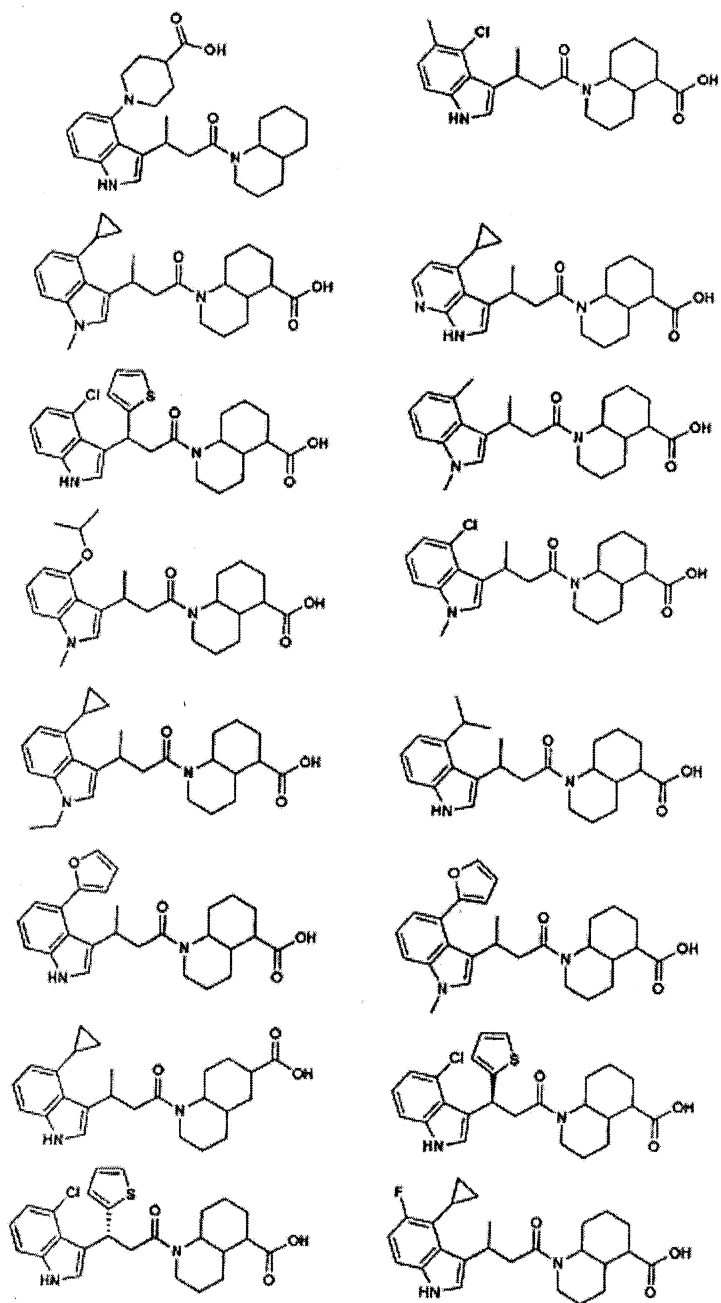


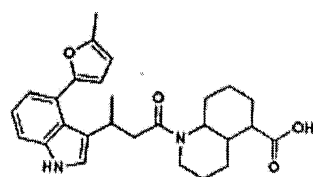
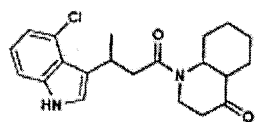
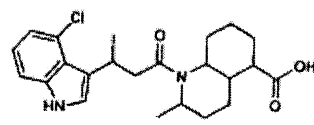
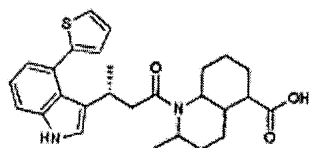
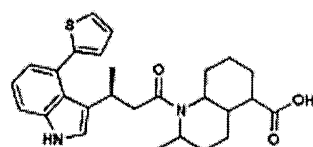
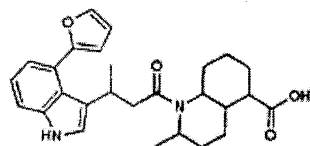
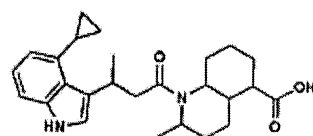
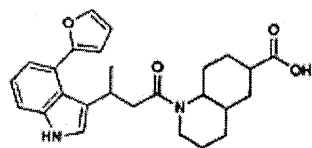
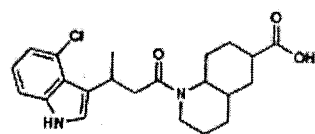
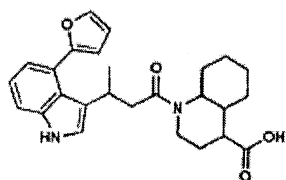
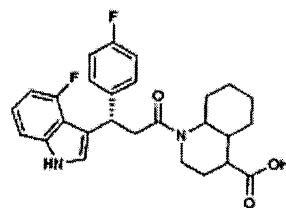
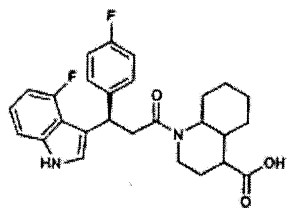
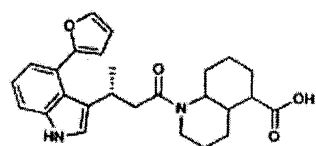
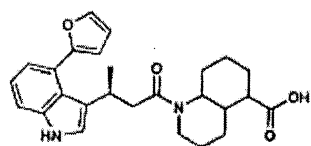


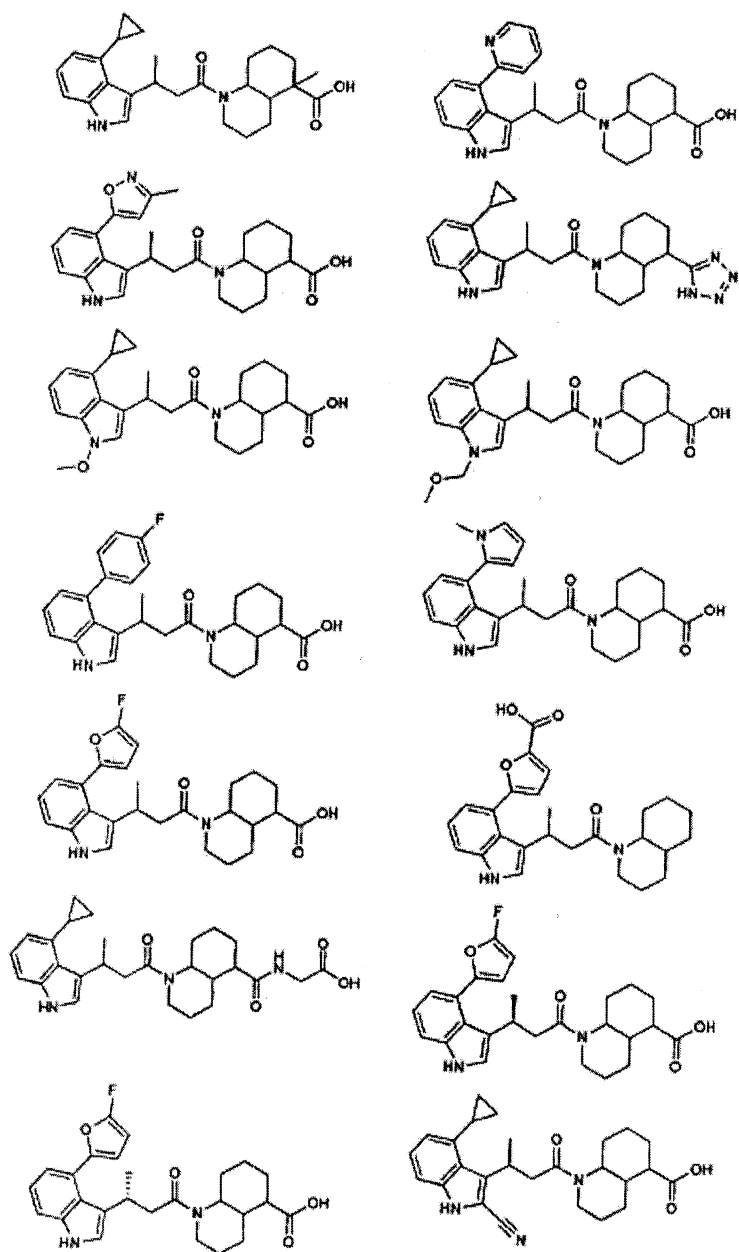


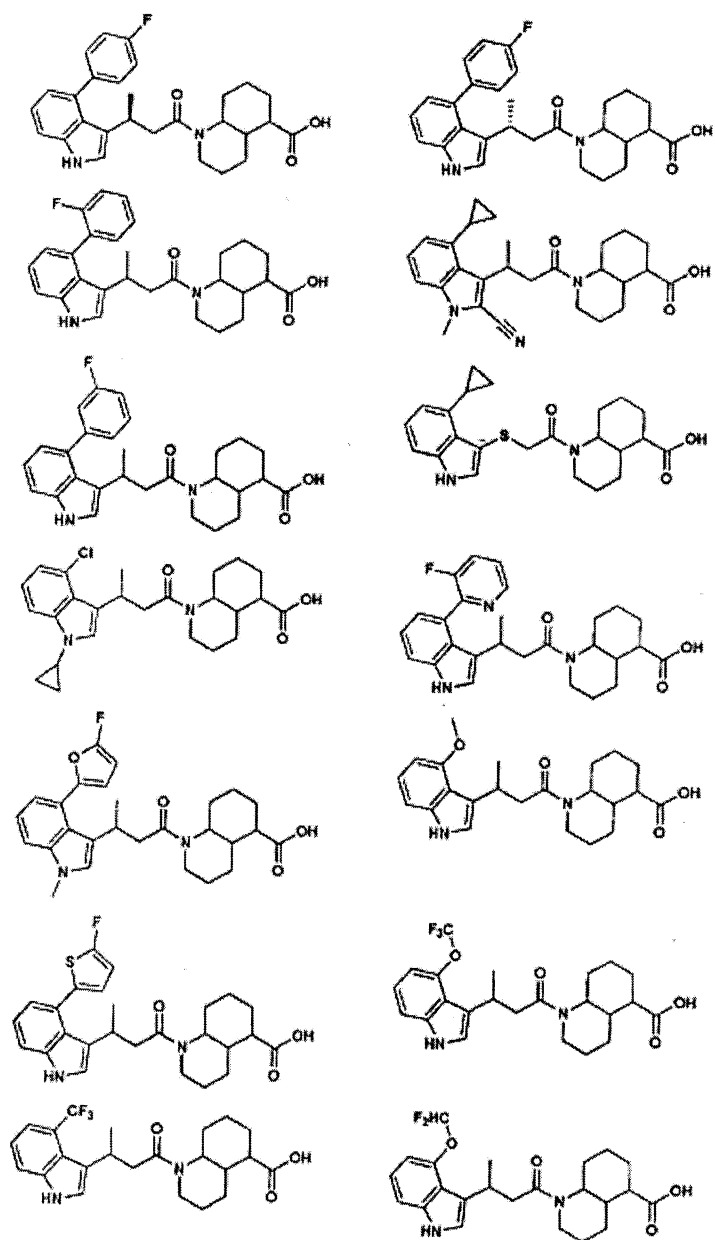


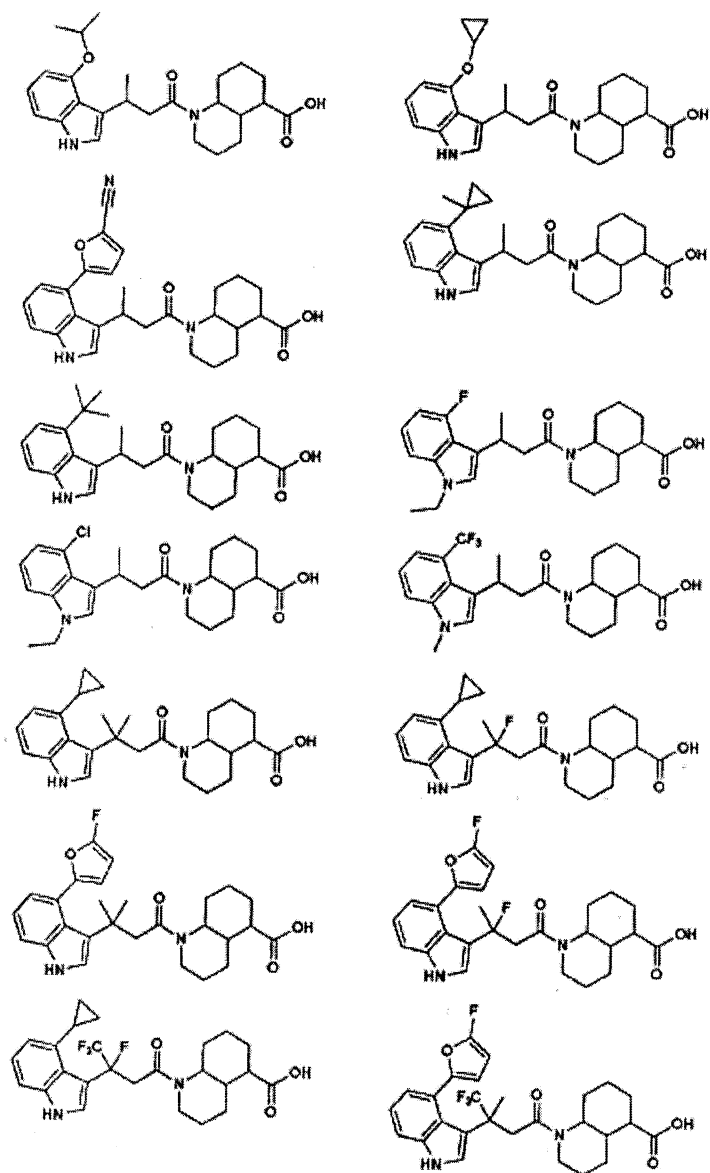


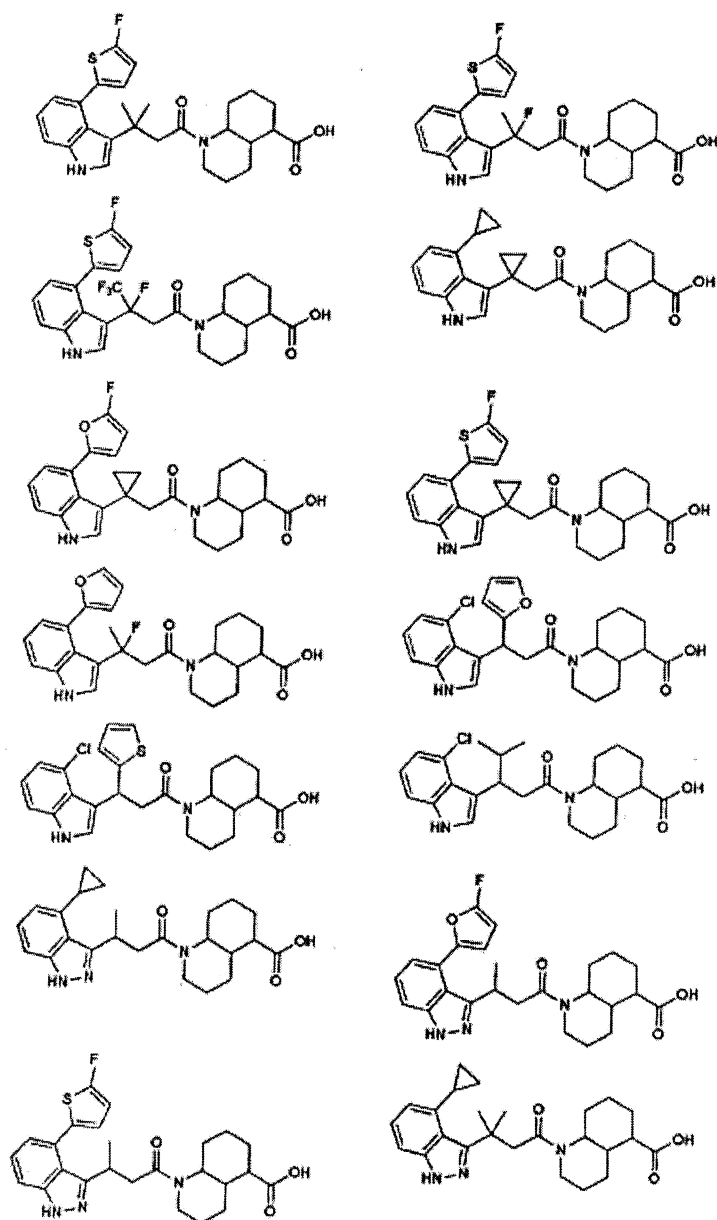


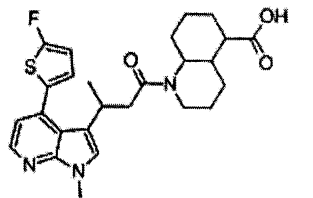
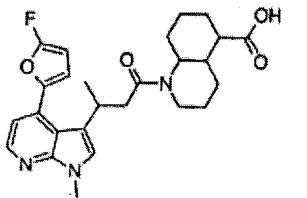
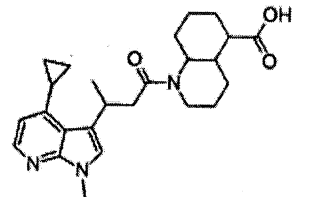
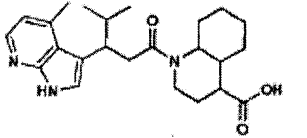
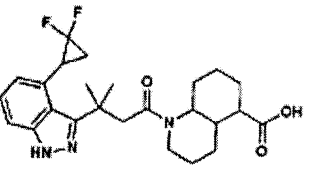
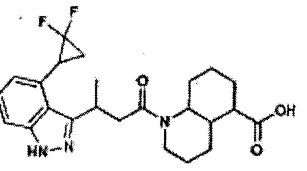
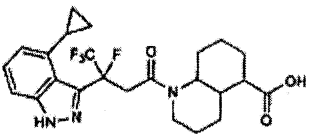
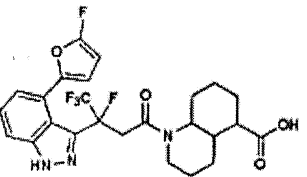
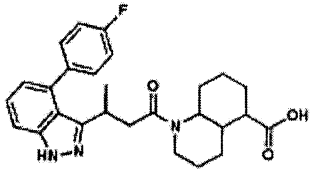
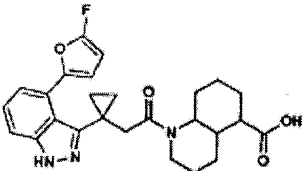
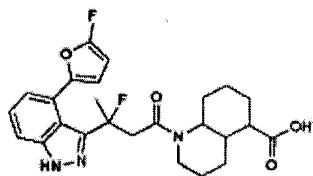
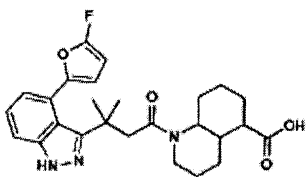
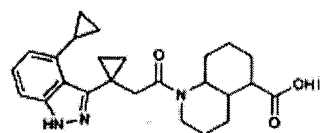
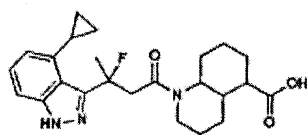


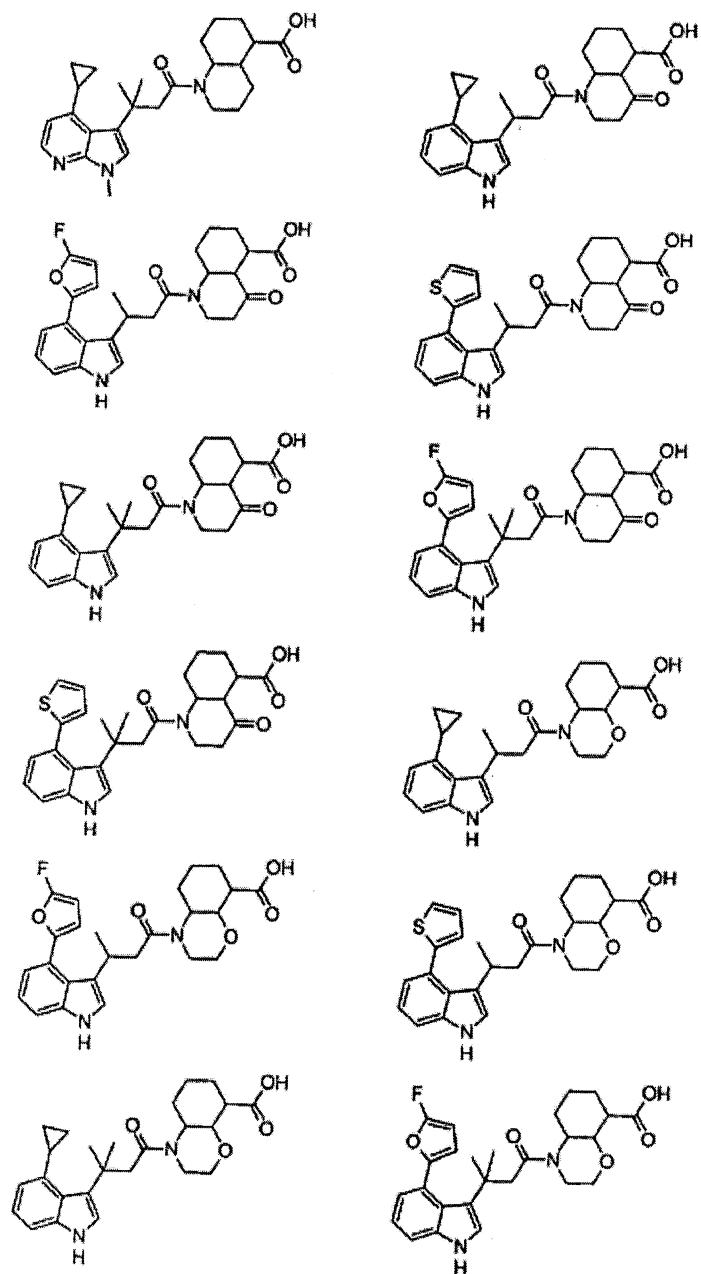


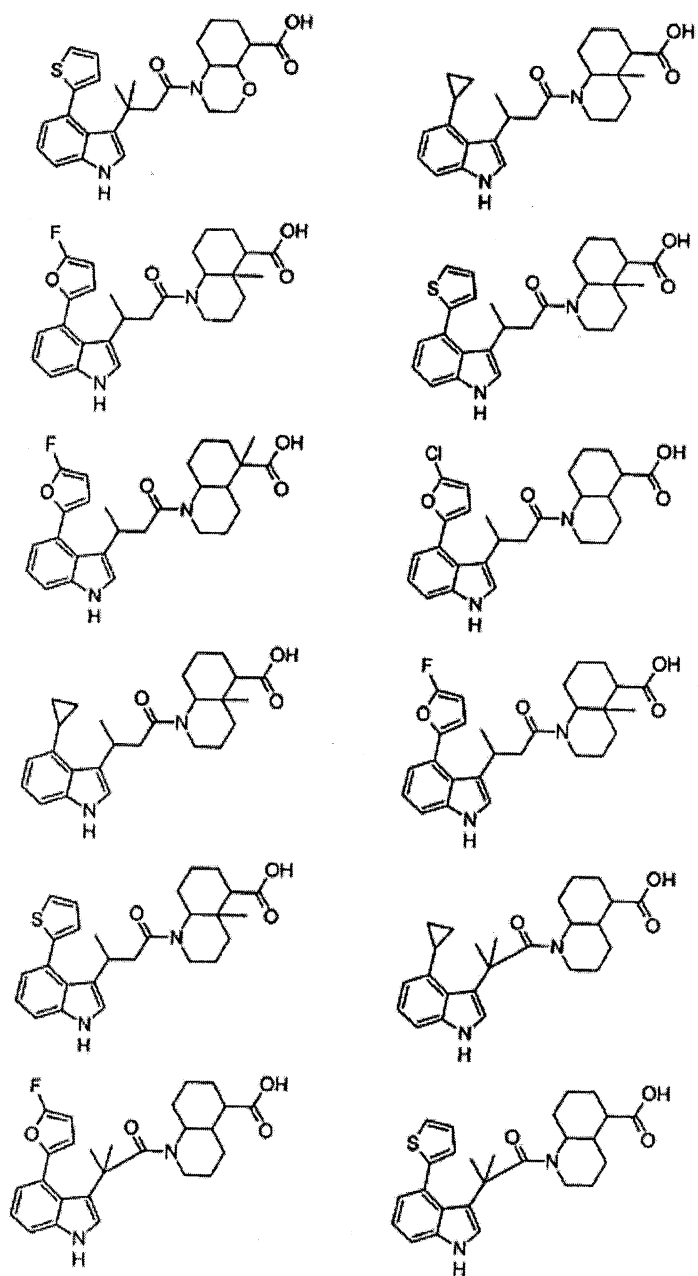


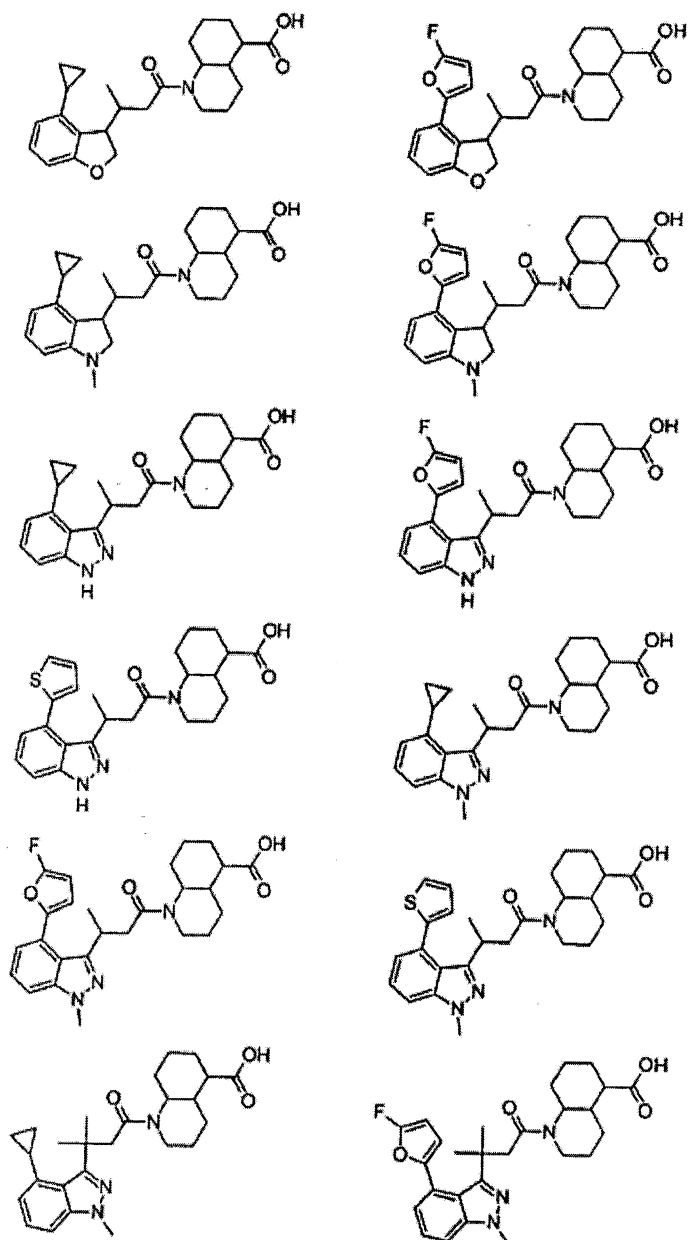


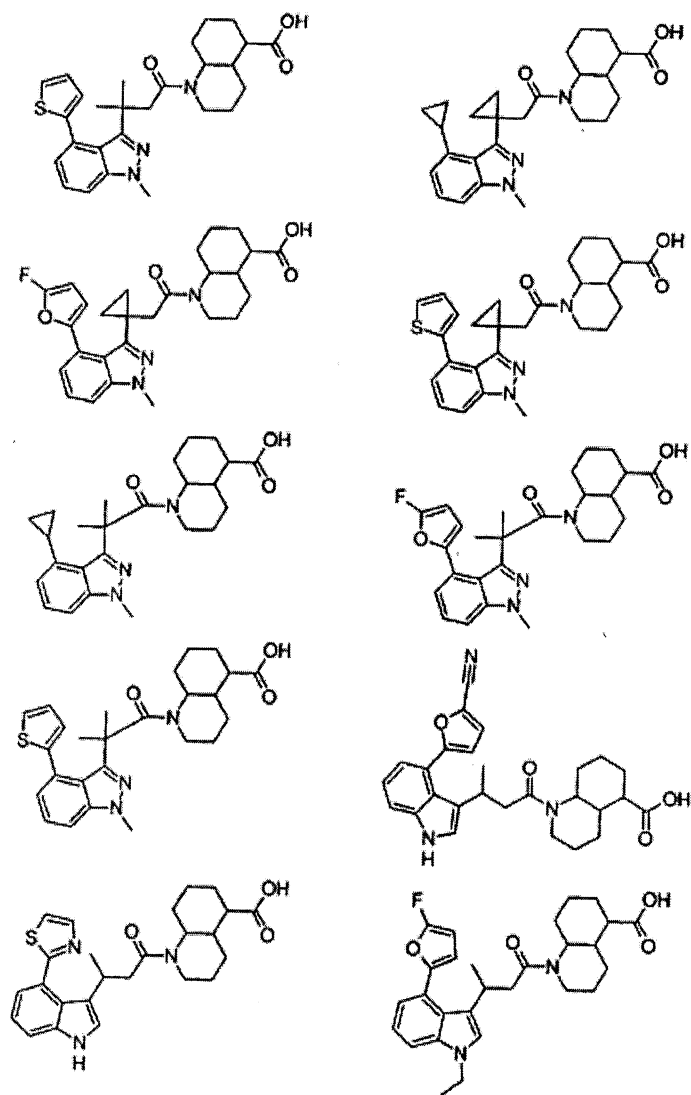


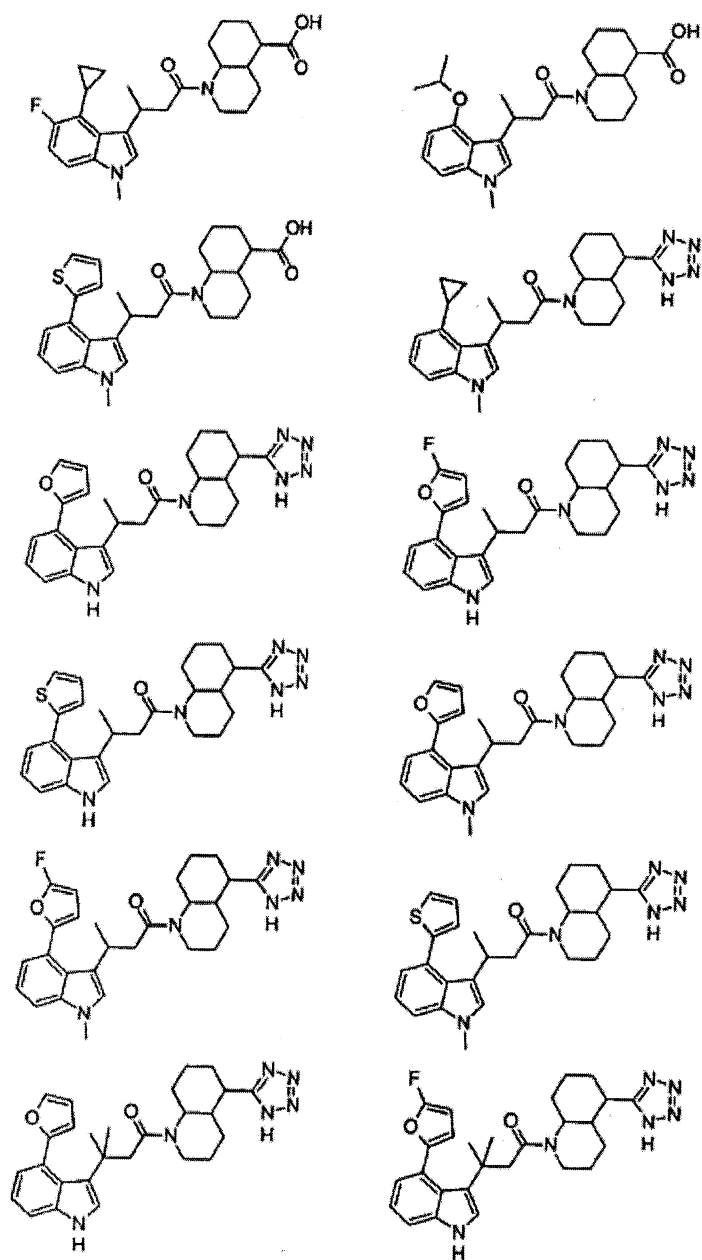


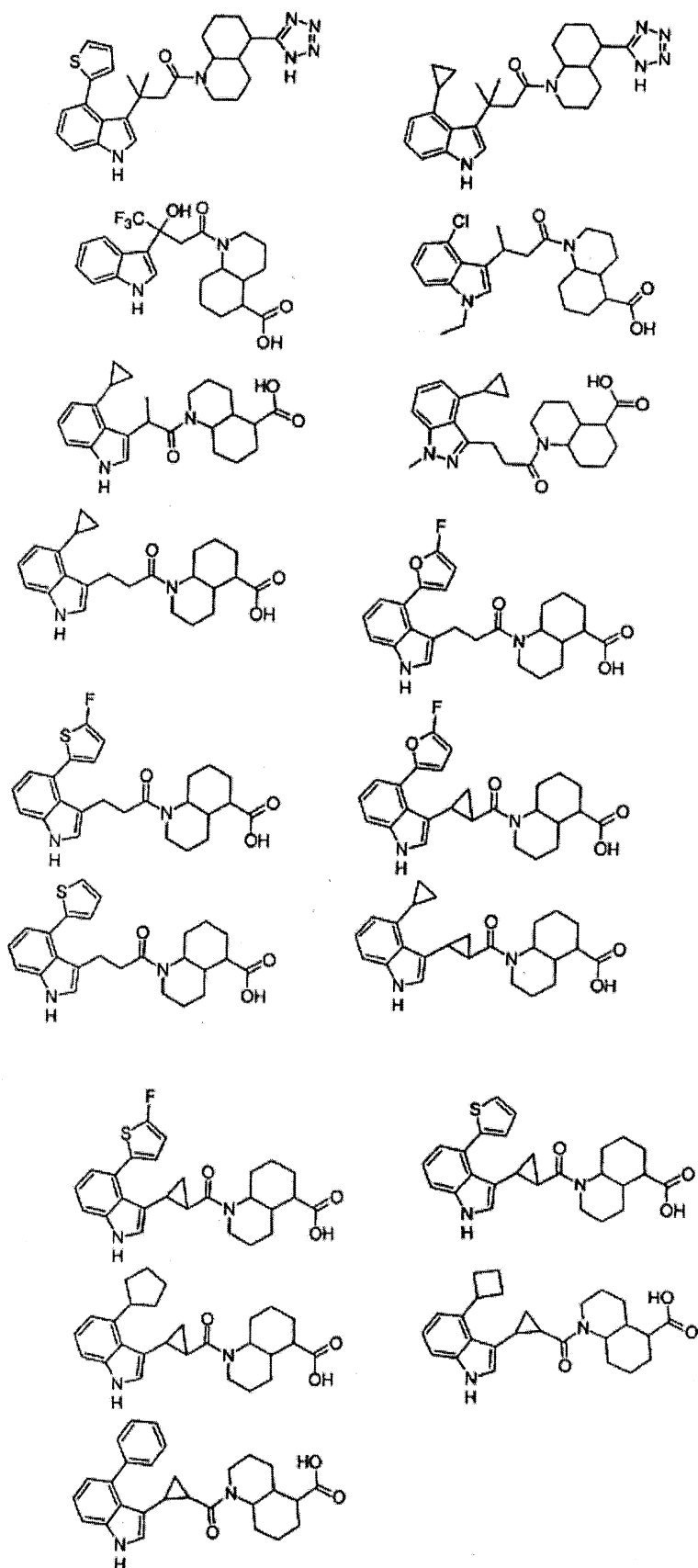












hoặc muối được dụng hoặc tiền dược chất của chúng.

Các hợp chất này có khả năng ức chế 11β -HSD1. Khả năng ức chế 11β -HSD1 có thể là kết quả của việc các hợp chất này tác động một cách trực tiếp và duy nhất đến 11β -HSD1 để điều biến hoạt tính sinh học/làm cho hoạt tính sinh học có khả năng xảy ra. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng các hợp chất này còn có thể tác động ít nhất một phần đến các yếu tố khác liên quan đến hoạt tính của 11β -HSD1.

Việc ức chế 11β -HSD1 có thể được thực hiện theo cách bất kỳ trong số các cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nếu muốn ức chế 11β -HSD1 *in vitro*, thì lượng thích hợp của hợp chất này có thể được bổ sung vào dung dịch chứa 11β -HSD1. Trong trường hợp khi muốn ức chế 11β -HSD1 ở động vật có vú, thì việc ức chế 11β -HSD1 thường bao gồm việc cho động vật có vú có 11β -HSD1 dùng hợp chất này.

Bằng cách đó, các hợp chất này có thể tìm thấy nhiều ứng dụng, trong đó khả năng ức chế của chúng đối với 11β -HSD1 enzym thuộc loại nêu trên có thể được tận dụng.

Nhờ đó, có thể muốn rằng các hợp chất theo sáng chế có các tính chất điều trị bệnh hữu dụng đặc biệt liên quan đến bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết quá mức, dung nạp glucoza kém, chứng tăng insulin huyết, tăng mỡ máu, tăng triglycerit trong máu, tăng cholesterol trong máu, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, hiện tượng béo bụng, bệnh tăng nhãn áp, chứng cao huyết áp, chứng xơ vữa động mạch và di chứng của nó, bệnh võng mạc và các rối loạn bệnh lý khác ở mắt, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh cơ, chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp mãn tính, mất trí, chứng trầm cảm, bệnh thoái hóa thần kinh, các rối loạn tâm thần, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng vô sinh, bệnh Cushing, hội chứng Cushing, bệnh do virus, và các bệnh viêm.

Việc dùng các hợp chất có công thức (I) cho người có thể được thực hiện theo cách bất kỳ trong số các cách đã được chấp nhận để dùng trong ruột như qua đường miệng hoặc qua đường trực tràng, hoặc bằng cách cách dùng ngoài đường tiêu hóa như dưới da, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch và đường trong da. Tiêm có thể là tiêm nhanh hoặc theo cách truyền đều đặn hoặc không liên tục. Hoạt chất thường được đưa vào chất mang được dụng hoặc chất pha loãng và với lượng đủ để phân phối đến bệnh nhân liều hữu hiệu nhằm điều trị bệnh. Theo các phương án khác nhau, hợp chất hoạt hóa có thể là độc theo cách chọn lọc hoặc độc hơn đối với các tế bào đang tăng sinh nhanh, ví dụ khối u ung thư, hơn là so với các tế bào bình thường.

Khi sử dụng các hợp chất theo sáng chế, chúng có thể được dùng ở dạng bất kỳ

--

hoặc theo cách bất kỳ khiến cho hợp chất này sẵn có về mặt sinh học. Chuyên gia trong lĩnh vực bào chế các chế phẩm này có thể chọn lọc một cách dễ dàng dạng thích hợp và cách dùng thích hợp tùy theo các đặc tính cụ thể của hợp chất được chọn, tình trạng bệnh lý cần được điều trị, giai đoạn của tình trạng bệnh lý cần được điều trị và các yếu tố xung quanh khác có liên quan. Các tác giả sáng chế khuyên cáo người đọc xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995) để biết thêm thông tin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc ở dạng dược phẩm kết hợp với chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược. Mặc dù chính các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất hữu hiệu, chúng thường được bào chế và được dùng ở dạng muối dược dụng của chúng vì các dạng này thường là bền vững hơn, dễ kết tinh hơn và có độ hòa tan cao hơn.

Tuy nhiên, các hợp chất này thường được sử dụng ở dạng dược phẩm mà được bào chế tùy theo đường dùng mong muốn. Vì vậy, theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược. Các dược phẩm được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất gói thuốc hoặc kit chứa một hoặc nhiều vật chứa đã nạp một hoặc nhiều thành phần của dược phẩm theo sáng chế. Gói hoặc kit đó có thể gồm vật chứa chứa (các) tác nhân với liều đơn vị. Kit này có thể gồm chế phẩm chứa tác nhân hữu hiệu ở dạng cô đặc (kể cả dược phẩm đã được sấy khô ở nhiệt độ thấp), mà có thể được pha loãng tiếp trước khi dùng hoặc chúng có thể được cung cấp ở nồng độ sử dụng, trong đó các lọ có thể chứa một hoặc nhiều liều. Thuận tiện, nếu trong các kit này, các liều đơn có thể được cấp trong các lọ vô trùng sao cho thầy thuốc có thể sử dụng các lọ này một cách trực tiếp, trong đó các lọ chứa (các) tác nhân với lượng mong muốn và nồng độ mong muốn. Cùng với (các) vật chứa này có thể có các văn bản khác nhau như hướng dẫn sử dụng, hoặc thông báo theo quy định của tổ chức quản lý nhà nước về việc bào chế, sử dụng hoặc bán dược phẩm hoặc các sản phẩm sinh học, mà thông báo thể hiện sự chấp thuận của tổ chức quản lý đó về việc sản xuất, sử dụng hoặc bán để cho người dùng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hoặc được dùng kết hợp với một hoặc nhiều (các) thuốc bổ sung dùng để điều trị rối loạn bệnh lý/bệnh nêu trên. Các thành

phần có thể được dùng trong cùng một chế phẩm hoặc trong các chế phẩm riêng rẽ. Nếu được dùng trong các chế phẩm riêng rẽ, thì các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng lần lượt hoặc đồng thời với (các) thuốc khác.

Ngoài việc có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc bổ sung, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong phép điều trị kết hợp. Khi thực hiện việc này, các hợp chất thường được dùng kết hợp với nhau. Do đó, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời (ở dạng chế phẩm kết hợp) hoặc lần lượt để có được tác dụng mong muốn. Điều này được đặc biệt mong muốn khi tác dụng điều trị bệnh của mỗi hợp chất là khác nhau sao cho tác dụng kết hợp của hai thuốc này mang lại kết quả điều trị bệnh tốt hơn.

Các dược phẩm theo sáng chế dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa là dung dịch nước hoặc không nước vô trùng được dụng, huyền phù, huyền phù hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán vô trùng dùng để tiêm truyền ngay trước khi dùng. Các ví dụ về chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn nước hoặc không nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu), và este hữu cơ dùng để tiêm như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược như chất bảo quản, tác nhân thẩm uớt, tác nhân nhũ hóa, và tác nhân phân tán. Hoạt động của vi sinh vật có thể được ngăn ngừa bằng cách đưa tác nhân diệt vi khuẩn và tác nhân diệt nấm khác nhau vào, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol axít sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể muốn đưa các chất đẳng trương như đường, natri clorua, và các chất tương tự vào. Tác dụng hấp thụ kéo dài của dược phẩm dạng dùng để tiêm có thể đạt được bằng cách đưa các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin vào.

Nếu muốn, và để phân phối có hiệu quả hơn, các hợp chất này có thể được đưa vào hệ giải phóng chậm hoặc hệ phân phối hướng đích như nền polyme, liposom, và vi cầu.

Các thuốc dùng để tiêm có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa các chất tiệt trùng vào ở dạng chế phẩm rắn vô trùng mà

có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường vô trùng khác dùng để tiêm ngay trước khi dùng.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Ở các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang trợ dược dụng như natri xitrat hoặc đicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất phụ gia như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất kết dính, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và acaxia, c) chất thấm ướt như glyxerol, d) chất gây rã như aga-aga, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat nhất định, và natri cacbonat, e) tác nhân giải phóng chậm dung dịch như parafin, f) chất thúc đẩy sự hấp thụ như hợp chất amoni bậc bốn, g) tác nhân thấm ướt, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) chất hấp thụ như cao lanh và bentonit đất sét, và i) chất làm trơn như talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol cứng, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều còn có thể chứa chất đệm.

Các dược phẩm rắn loại tương tự còn có thể được dùng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm hoặc viên nang gelatin nhồi cứng bằng cách sử dụng tá dược như lactoza hoặc sữa đường cũng như polyetylen glycol có phân tử lượng cao và các chất tương tự.

Dạng liều rắn là viên nén, viên hình trứng chim, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế với bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và lớp bao khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc theo cách ưu tiên, ở phần nhất định của dải dạ dày-ruột, tùy ý, theo cách chậm. Các ví dụ về thành phần đưa vào mà có thể được dùng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các hoạt chất cũng có thể ở dạng đã được bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro và cồn ngọt dược dụng. Ngoài hoạt chất, dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, tác nhân hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, đimetyl

formamit, dầu (cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ôliu, dầu thầu dầu, và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài chất pha loãng trợ, dược phẩm để dùng qua đường miệng còn có thể chứa tá dược như tác nhân thẩm ướt, tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù, tạo ngọt, điều vị, và chất tạo mùi thơm.

Ngoài các hoạt chất, huyền phù có thể chứa tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, rượu isostearylic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga, và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm để dùng qua đường trực tràng hoặc dùng qua đường âm đạo là viên đặt hậu môn mà có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với tá dược hoặc chất mang không kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên đặt hậu môn mà là rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng là lỏng ở nhiệt độ thân thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều để dùng khu trú của hợp chất theo sáng chế bao gồm bột, cao dán, thuốc xịt, dầu bôi và thuốc xông. Hoạt chất được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và chất bảo quản, dung dịch đệm, hoặc chất đầy bất kỳ mà có thể là cần thiết.

Tốt hơn, nếu lượng hợp chất được dùng sẽ điều trị và làm giảm hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể dễ dàng được xác định bởi thầy thuốc trực tiếp điều trị bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường và bằng cách quan sát các kết quả đạt được trong các điều kiện tương tự. Trong việc xác định lượng hữu hiệu để điều trị bệnh, nhiều yếu tố được xem xét bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loài động vật, kích thước của nó, lứa tuổi và tình trạng sức khỏe chung, tình trạng bệnh lý cụ thể có liên quan, mức độ nặng của tình trạng bệnh lý này, đáp ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị, hợp chất cụ thể được dùng, đường dùng, độ sinh khả dụng của chế phẩm được dùng, phác đồ liều được chọn, việc sử dụng các thuốc khác và các yếu tố xung quanh khác có liên quan.

Liều lượng được ưu tiên sẽ nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 300mg cho mỗi kilogam thể trọng mỗi ngày. Liều lượng được ưu tiên hơn nữa sẽ nằm trong khoảng từ

0,1mg đến 100mg cho mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 80mg cho mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 50mg cho mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày. Liều lượng thích hợp có thể được dùng thành nhiều liều nhỏ mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng kết hợp với (hoặc đồng thời hoặc lần lượt với) tá dược để tăng hiệu quả của hợp chất đó. Các tá dược thích hợp có thể bao gồm (a) chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (iv) điguanua; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha-glucosidaza; và (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1. Các tá dược có thể là một phần của cùng một dược phẩm, hoặc các tá dược có thể được dùng riêng rẽ (đồng thời hoặc lần lượt). Thứ tự của việc dùng dược phẩm này và tá dược thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể thay đổi.

Quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Các tác nhân theo các phương án khác nhau có thể được điều chế bằng cách áp dụng các sơ đồ phản ứng và các quy trình tổng hợp như được bộc lộ dưới đây, áp dụng các kỹ thuật sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu mà là dễ kiếm được. Việc điều chế các hợp chất cụ thể theo các phương án được bộc lộ một cách chi tiết trong các ví dụ sau, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các phản ứng hóa học đã bộc lộ có thể dễ dàng được làm thích ứng để điều chế nhiều tác nhân khác theo các phương án khác nhau. Ví dụ, quy trình tổng hợp các hợp chất không được minh họa bằng ví dụ có thể được thực hiện một cách thành công nhờ các cải biến dễ nhận thấy đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách bảo vệ một cách thích hợp nhóm cản trở, bằng cách đổi sang chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc bằng cách thực hiện các cải biến thông thường về các điều kiện phản ứng. Danh mục các nhóm bảo vệ thích hợp trong các quy trình tổng hợp hữu cơ có thể được tìm thấy trong: T.W. Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991. Theo cách khác, sẽ nhận biết được các phản ứng khác đã được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được áp dụng để điều chế các hợp chất khác theo các phương án khác nhau.

Các chất phản ứng hữu dụng để tổng hợp các hợp chất có thể thu được hoặc điều chế được theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ký hiệu, các chữ viết tắt và các quy ước trong các quy trình, sơ đồ, và ví dụ này là phù hợp với các ký hiệu, các chữ viết tắt và các quy ước dùng trong các tài liệu khoa học hiện nay. Cụ thể, nhưng không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, các chữ viết tắt sau có thể được dùng trong các ví dụ và trong toàn bộ bản mô tả này.

- g (gam)
- L (lit)
- Hz (Hertz)
- mol (phân tử gam)
- RT (nhiệt độ trong phòng)
- min (phút)
- MeOH (metanol)
- CHCl₃ (clorofom)
- DCM (điclometan)
- DMSO (đimetylsulfoxit)
- EtOAc (etyl axetat)
- mg (miligam)
- mL (mililit)
- psi (pao lực trên mỗi in sơ vuông)
- mM (milimol)
- MHz (megahertz)
- h (giờ)
- TLC (sắc ký lớp mỏng)
- EtOH (etanol)

- CDCl_3 (clorofom đã được đơteri hóa)
- HCl (axit clohydric)
- DMF (N,N-đimetylformamit)
- THF (tetrahydro furan)
- K_2CO_3 (kali cacbonat)
- Na_2SO_4 (natri sulfat)
- RM (hỗn hợp phản ứng)

Trừ khi có quy định cụ thể khác, mọi nhiệt độ được biểu thị bằng $^{\circ}\text{C}$ (độ Bách phân). Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trừ khi có quy định khác.

Tất cả các dung môi và các chất phản ứng được sử dụng có thể mua được trên thị trường và mua được từ Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem và Leonid Chemicals.

^1H NMR được ghi trên Bruker AV 300. Độ dịch chuyển hóa học được biểu thị theo phần triệu (ppm, đơn vị δ). Hằng số liên hợp được biểu thị theo đơn vị hertz (Hz). Kiểu hình tách mô tả các mức đa bội biểu kiến và được gọi là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), hoặc br (vạch rộng).

Phổ khối thu được trên một lượng gấp bốn 6120 LCMS theo công nghệ của Agilent, bằng cách ion hóa theo cách hóa học khí quyển (APCI) hoặc ion hóa phun điện tử (ESI) hoặc kết hợp hai nguồn này.

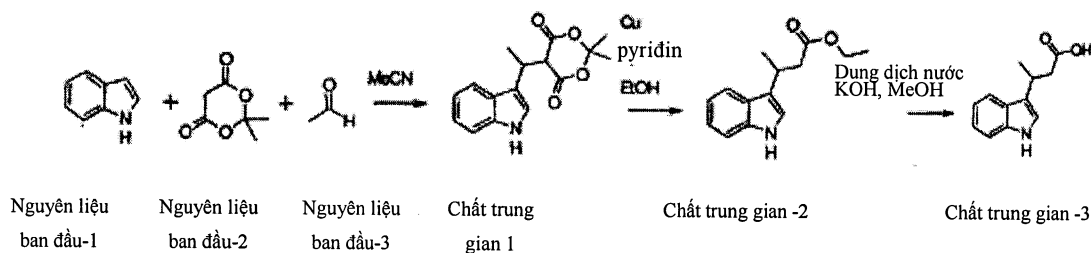
Tất cả các mẫu được chạy trên hệ SHIMADZU với bơm LC-20 AD, bộ dò mảng điốt SPD-M20A, bộ phận lấy mẫu tự động SIL-20A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sơ đồ quy trình tổng hợp 1

Sơ đồ điều chế một số hợp chất theo sáng chế được thể hiện trên sơ đồ 1 dưới đây.

Sơ đồ quy trình tổng hợp 1



Tổng hợp 5-[1-(1*H*-indol-3-yl)etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 1):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp nguyên liệu ban đầu 1 (4,0g, 34mmol), nguyên liệu ban đầu 2 (4,92, 34mmol) và nguyên liệu ban đầu 3 (3g, 68mmol) trong 75ml axetonitril. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 230 đến 400) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 1) thu được ở dạng lỏng màu nâu (2,51g). LC-MS (M-H)⁺ = 286.

Tổng hợp etyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 2):

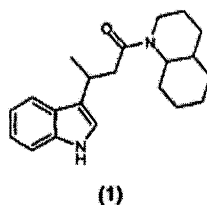
Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 1 (2,5g, 8,7mmol) trong 50ml pyridin và 8ml etanol. Bột đồng (0,4g, 5 mol%) được bổ sung vào vào hỗn hợp này. Sau đó, khối hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 110°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100ml etyl axetat, rửa bằng 50ml dung dịch HCl 1,5N (2X25ml) và dung dịch nước muối. Tiếp theo, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 230 đến 400) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 2) thu được ở dạng lỏng màu nâu. (0,380g). LC-MS (M_rH)⁺ = 232.

Tổng hợp axit etyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 3):

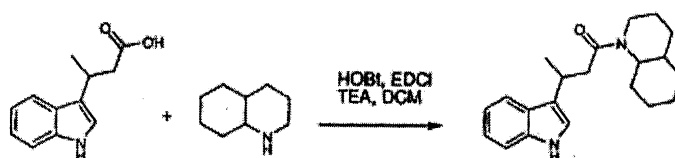
Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 6ml metanol và 2ml nước. Chất trung gian 2 (0,145g, 0,62mmol) và KOH (0,098g, 2,54mmol)

được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 70°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml nước. Sau đó, lớp nước thu được được rửa bằng 20ml dietyl ete. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH 5,5 và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm (chất trung gian 3) thu được ở dạng lỏng màu nâu (0,115g). Sản phẩm thu được như nêu trên được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo không cần tinh chế.

Ví dụ 1: Hợp chất có công thức (1): 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on:



Sơ đồ quy trình tổng hợp 2

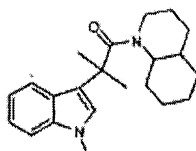


Nguyên liệu bắt đầu 3 Nguyên liệu bắt đầu 4

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (1): Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 3 (0,115g, 0,56mmol), Nguyên liệu ban đầu 4 (0,078g, 0,56mmol), EDCI (0,162g, 0,84mmol), HOBT (0,104g, 0,69mmol) trong 8ml diclometan và nó được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, trietylamin (0,301ml, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml nước và lớp hữu cơ được tách. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký silical-gel 60 đến 120 bằng

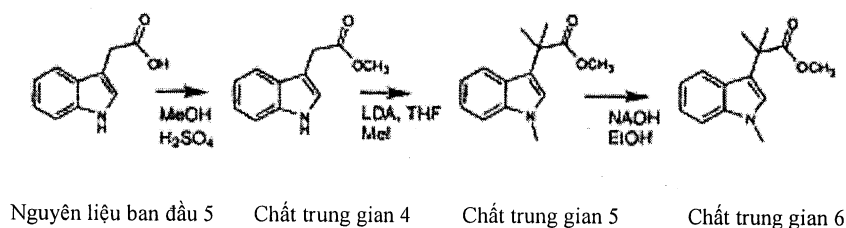
cách sử dụng petether etylaxetat làm chất rửa giải. Thành phẩm thu được ở dạng rắn gồm màu vàng nhạt (0,110g). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 6,94-6,95 (d, 1H), 4,41-4,60 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 2H), 2,46-2,91 (m, 3H), 0,98-1,71 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 92,84%.

Ví dụ 2: Hợp chất có công thức (2): 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on



(2)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-2



Quy trình tổng hợp methyl 1*H*-indol-3-ylaxetat (chất trung gian 4):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 15ml Metanol. Nguyên liệu ban đầu 5 (2,0g, 11,41mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến không độ và dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (0,5ml) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được được đưa vào etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (50ml), dung dịch natri bicacbonat (100ml X 2) dung dịch nước muối bão hòa (50ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan. Sau đó, dung môi này được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được ở dạng siro màu nâu. (2,1g). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 190,2$.

Quy trình tổng hợp metyl 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoat (chất trung gian 5):

Bình đáy tròn 3 cổ loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 10ml THF khan. Diisopropyl amin (401,12mg, 3,964mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy và dung dịch thu được làm lạnh đến -78 độ. Thêm n-BuLi (2,5ml, 3,964mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Một lần nữa, dung dịch thu được làm lạnh đến -78 độ mà chất trung gian 4 (150mg, 0,7928mmol) được bổ sung vào đó và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, metyl iodua được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng cách sử dụng EtOAc (100ml x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối được làm khô và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 120) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được ở dạng siro màu nâu. (150mg). LC-MS (M+H)⁺ = 232,2.

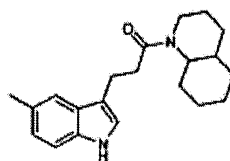
Quy trình tổng hợp axit 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 6):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp THF 5ml. chất trung gian 5 (150mg, 0,6485mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung NaOH (77,82mg; 1,945mmol), và nước-metanol hỗn hợp (1ml, 1:1) vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 70°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được xử lý bằng nước và rửa bằng ete (50ml X 3). Dung dịch thu được trong nước được axit hóa đến độ pH= 1 đến 2 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N và chiết bằng DCM (50ml X 3). Các lớp DCM kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất trung gian 6 ở dạng rắn màu nâu (85mg). LC-MS (M+H)⁺ = 218,2.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (2): Hợp chất có công thức (2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

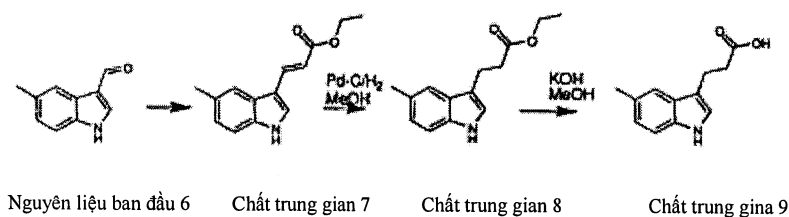
Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng silicagel cột, trong đó ete dầu mỏ:ethyl axetat được dùng làm dung môi rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,48 (m, 1H), 7,18-7,21 (d, 1H), 7,09-7,14 (t, 1H), 6,92-6,97 (t, 1H), 6,75-6,80 (d, 1H), 4,50-4,75 (m, 1H), 3,57-3,98 (m, 4H), 2,28-2,45 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 8H), 1,37-1,40 (m, 6H), 0,94-1,09 (m, 5H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,09%.

Ví dụ 3: 3-(5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on
(3)



(3)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-4



Quy trình tổng hợp ethyl (2*E*)-3-(5-metyl-1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoat (chất trung gian 7):

Triethylphosphenoaxetat (9,4mmol) được đưa vào THF (20ml) mà NaH (60%) được bổ sung từng phần vào đó ở nhiệt độ -5°C . Hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách đó được duy trì ở cùng nhiệt độ đó trong thời gian 45 phút. Nguyên liệu ban đầu 6 (750mg, 4,7mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và lớp hữu cơ được tách và lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Sản phẩm thô thu được bằng cách đó tinh chế bằng silicagel 60 đến 120 bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 7 (490mg). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 230$.

Quy trình tổng hợp ethyl 3-(5-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoat (chất trung gian 8):

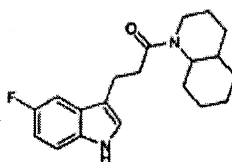
Chất trung gian 7 (1,31g, 5,6mmol) được đưa vào MeOH (25ml) mà 10%Pd/C (150mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong khí quyển H_2 (25 psi (172,5KPa)) trong thời gian 10 giờ. Thêm hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách đổ lọc qua tầng xelit và cô để tạo ra chất trung gian 8 (820mg). LC-MS (M+H)⁺ = 232.

Quy trình tổng hợp axit 3-(5-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 9):

Chất trung gian 8 (600mg, 2,5mmol) được đưa vào MeOH (8ml) mà KOH (500mg, 9,0mmol) và 1ml nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và sau đó được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp thu được được axit hóa (độ pH = 1 đến 2) bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng EtOAc và sau đó được cô để tạo ra chất trung gian 9 (430mg). LC-MS (M+H)⁺ = 204.

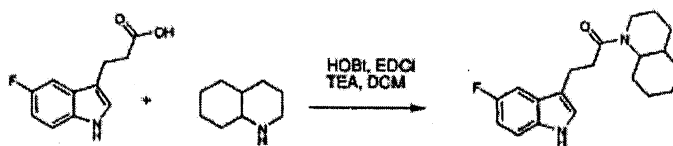
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (3): Hợp chất có công thức (3) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (3). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 1H), 2,45-3,06 (m, 5H), 2,38-2,39 (d, 3H), 1,18-1,77 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; sắc ký lỏng cao áp độ tinh khiết: 95,93%.

Ví dụ 4: 3-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on ((4)



(4)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-5



Chất trung gian 10

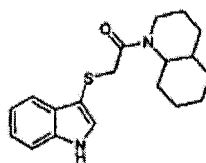
Nguyên liệu ban đầu 4

Quy trình tổng hợp axit 3-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 10):

Chất trung gian 10 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

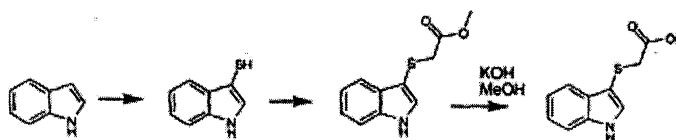
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (4): Hợp chất có công thức (4) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (4). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 7,17-7,18 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,80-6,85 (t, 1H), 4,43-4,57 (m, 1H), 3,41-3,58 (m, 1H), 2,44-3,03 (m, 5H), 0,99-1,94 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,44%.

Ví dụ 5: 2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)etanon (5)



(5)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-6



Nguyên liệu ban đầu 1

Chất trung gian 11

Chất trung gian 12

Chất trung gian 13

Quy trình tổng hợp 1*H*-indol-3-thiol (chất trung gian 11):

Dung dịch được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 1 (2,93g, 25,0mmol) và thioure (1,9g, 25,0mmol) trong metanol (50ml) được xử lý bằng hỗn hợp gồm iot (6,35g,

25,0mmol) và KI (4,17g, 25,0mmol) trong nước (25ml), khuấy trong thời gian 1 giờ, lọc qua nút bông, cô trong chân không để loại bỏ metanol và 1/3 nước, và lọc lại dung dịch đặc. Bánh lọc màu nâu vàng nhạt được làm nóng cùng với dung dịch NaOH 2M (50ml) ở nhiệt độ 85°C. Trong thời gian 30 phút, được làm nguội và lọc. Dịch lọc được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH= 1 và lọc. Bánh lọc này được sấy khô trong dòng nitơ để thu được chất trung gian 11 ở dạng rắn màu kem (900mg).

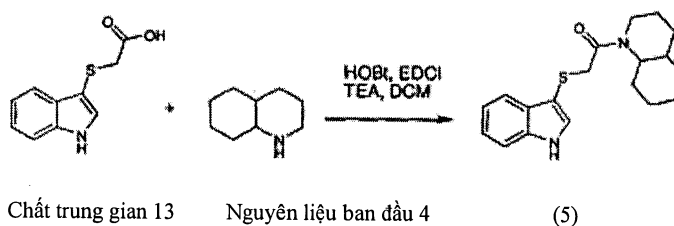
Quy trình tổng hợp metyl (1*H*-indol-3-ylsulfanyl)axetat (chất trung gian 12):

Kali cacbonat khan (2,1g, 15,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất trung gian 11 (0,8g, 5,3mmol) và etyl 2-chloroaxetat (0,96ml, 5,3mmol) trong axetonitril (30ml). Hỗn hợp thu được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong khí quyển argon trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được lọc và cô trong điều kiện chân không. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên (MgSO₄) và cô thành nguyên liệu gôm thô, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng hexan:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:9) để tạo ra chất trung gian 12 (300mg).

Quy trình tổng hợp axit (1*H*-indol-3-ylsulfanyl)axetic (chất trung gian 13):

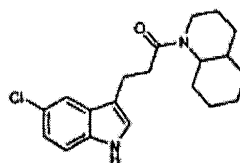
Hỗn hợp gồm (1*H*-chất trung gian 12 (0,30g, 1,27mmol), dung dịch nước natri hydroxit 10% (5ml) và metanol (8ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) và LC-MS. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Lớp nước được rửa hai lần bằng DCM để loại bỏ các tạp chất hữu cơ và sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc. chất rắn màu trắng thu được bằng cách đó được phân tách bằng cách chiết và dung môi được loại bỏ trong chân không cao. Hỗn hợp phản ứng thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng etylaxetat:hexan (theo tỷ lệ 1:1) làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 13 (170mg).

Sơ đồ quy trình tổng hợp-7



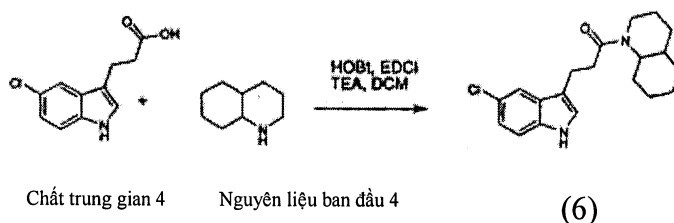
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (5): Hợp chất có công thức (5) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (5). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,78-8,96 (d, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 4,23-4,64 (m, 1H), 3,41-3,85 (m, 3H), 2,26-3,41 (m, 3H), 1,25-1,72 (m, 11H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 329,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,84%.

Ví dụ 6: 3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (6)



(6)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-8

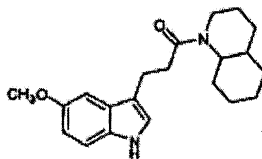


Quy trình tổng hợp axit 3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 14):

Chất trung gian 14 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

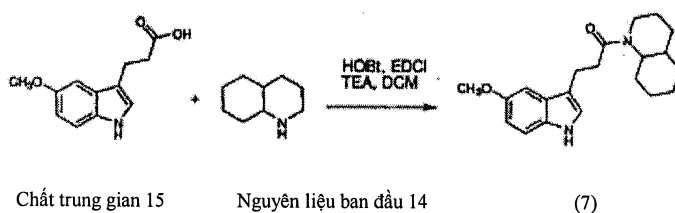
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (6): Hợp chất có công thức (6) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (6). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,05 (s, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,43-4,61 (m, 1H), 3,45-3,59 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,45-2,93 (m, 3H), 1,21-1,66 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 89,78%.

Ví dụ 7: 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on
(7)



(7)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-9

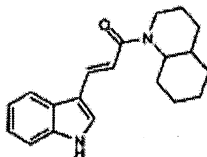


Quy trình tổng hợp axit 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 15):

Chất trung gian 15 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

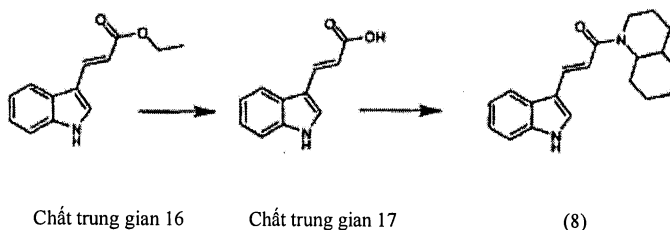
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (7): Hợp chất có công thức (7) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (7). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,04-7,05 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 4,48-4,75 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48-3,72 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,74-2,95 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 3H), 1,55-1,79 (m, 6H), 1,20-1,49 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 341,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,01%.

Ví dụ 8: (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)prop-2-en-1-on (8)



(8)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-10



Quy trình tổng hợp etyl (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoat (chất trung gian 16):

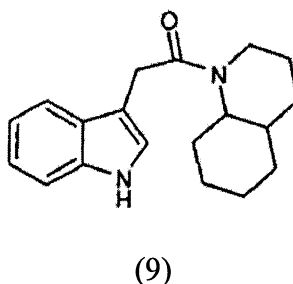
chất trung gian 16 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 7 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp axit (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoic (chất trung gian 17):

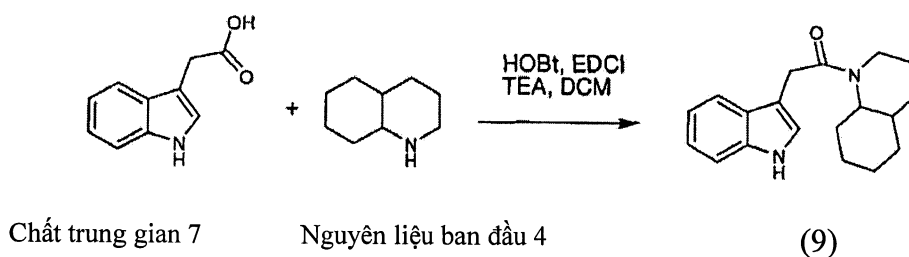
Chất trung gian 17 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (8): Hợp chất có công thức (8) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (8). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 7,80-7,88 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,78-6,89 (m, 2H), 4,55-4,76 (m, 1H), 3,89-4,18 (m, 1H), 3,05-3,48 (m, 1H), 2,06-2,71 (m, 1H), 1,29-1,81 (m, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 309,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,83%.

Ví dụ 9: 2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)etanon (9)

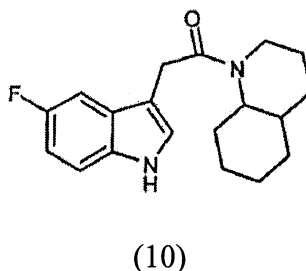


Sơ đồ quy trình tổng hợp-11



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (9): Hợp chất có công thức (9) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (9). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,05-7,21 (m, 3H), 4,57-4,73 (m, 1H), 3,69-3,88 (m, 3H), 3,10-3,50 (m, 1H), 2,60-3,00 (m, 1H), 1,01-1,90 (m, 12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 297,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,39%.

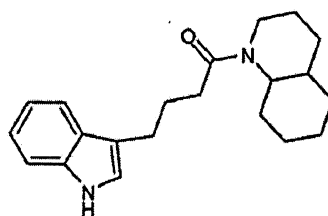
Ví dụ 10: 2-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (10)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (10): Hợp chất có công thức (10) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (10). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,00-7,15 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,53-4,73 (m, 1H), 3,64-3,91 (m, 2H), 2,60-3,03 (m, 1H), 1,29-1,84 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,1$; sắc ký lỏng cao áp độ tinh khiết: 89,32%.

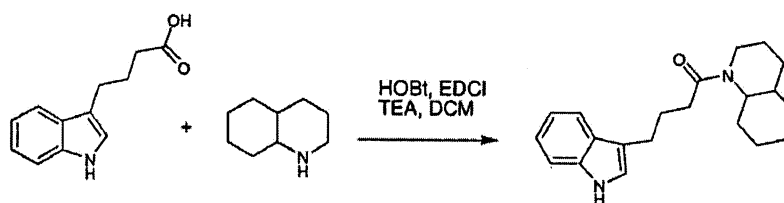
Ví dụ 11: 4-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (11)

21571



(11)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-12

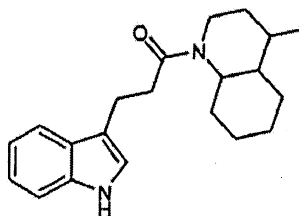


Nguyên liệu ban đầu 8 Nguyên liệu ban đầu 4

(11)

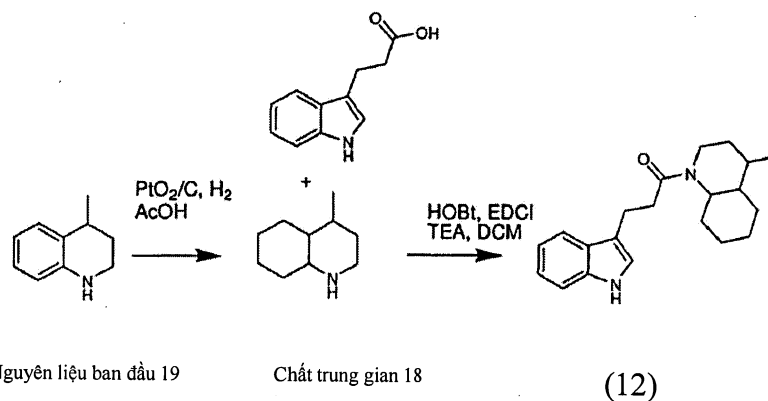
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (11): Hợp chất có công thức (11) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (11). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,48-4,75 (m, 1H), 3,48-3,62 (m, 1H), 2,88-3,15 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,31-2,52 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,51-1,80 (m, 7H), 1,23-1,38 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,10%.

Ví dụ 12: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (HS_A_287) (12)



(12)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-13

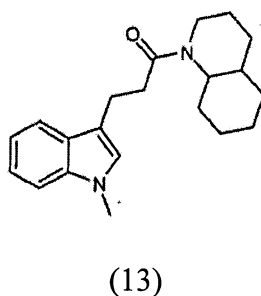


Tổng hợp 4-metyldecahydroquinolin (chất trung gian 18):

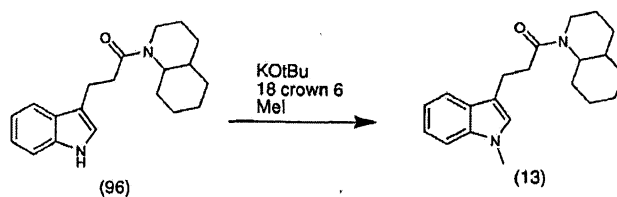
PtO₂ (0,793g, 3,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa nguyên liệu ban đầu 9 (1g, 6,9mmol) trong 15ml axit axetic, trong khí quyển N₂. N₂ khí được sục trong thời gian 5 phút và sau đó được loại khí (hai lần). Tiếp đó, hỗn hợp này phản ứng được giữ trong khí quyển hydro ở áp suất 60psi (414KPa) trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc và kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 10%, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 18 (700mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (12): Hợp chất có công thức (12) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (12). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,11-3,16 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,61-2,81 (m, 2H), 1,28-1,84 (m, 13H), 1,11-1,13 (d, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,15%.

Ví dụ 13: 3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (13)

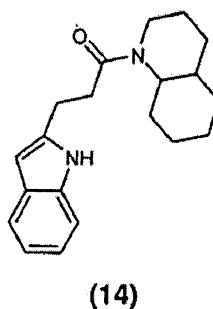


Sơ đồ quy trình tổng hợp-14

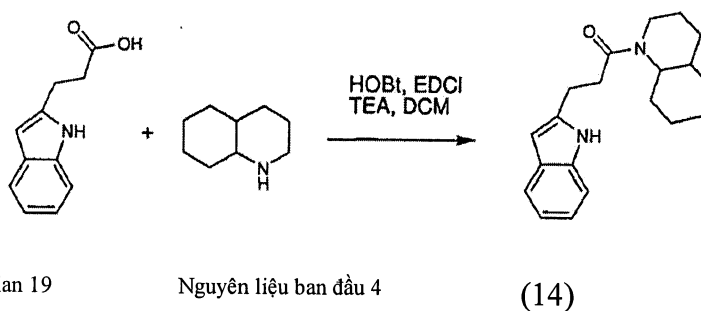


Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (13): 18-crown-6 ete (30mg) và kali oxit butyl bậc ba (108mg, 0,9mmol) được đưa vào benzen ở 4°C. Hợp chất có công thức (96) (250mg, 0,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và được làm lạnh tiếp đến 0°C. Metyl iodua (171mg, 1,2mmol) đã được hòa tan trong benzen được bổ sung vào hỗn hợp này. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra hợp chất có công thức (13) (156mg). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,48-7,52 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,42-4,60 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,37-3,54 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 2H), 2,49-2,74 (m, 3H), 0,99-1,52 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,37%.

Ví dụ 14: 3-(1*H*-indol-2-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (14)



Sơ đồ quy trình tổng hợp-15

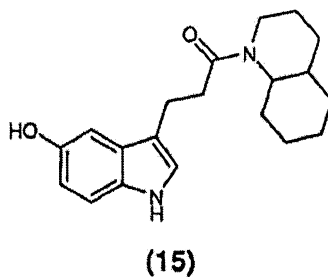


Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-indol-2-yl)propanoic (chất trung gian 19):

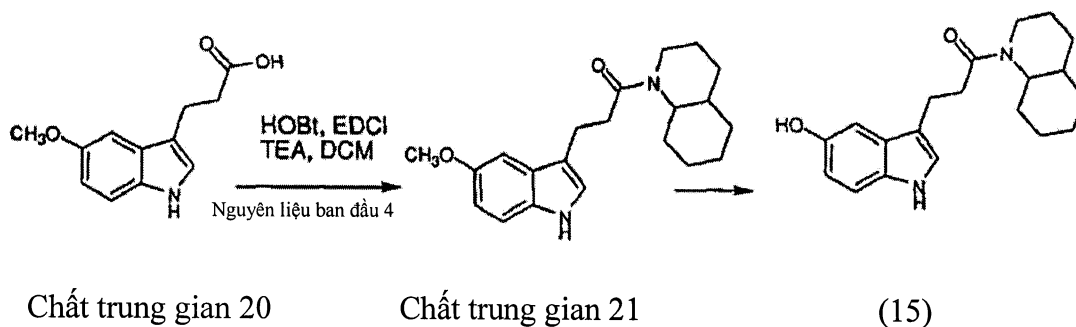
Chất trung gian 19 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (14): Hợp chất có công thức (14) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (14). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9,28 (s, 1H), 7,41-7,43 (d, 1H), 7,21-7,24 (d, 1H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,50-4,63 (m, 1H), 3,43-3,63 (m, 1H), 2,50-3,02 (m, 5H), 1,16-1,67 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 311,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,23%.

Ví dụ 15: 3-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (15)



Sơ đồ quy trình tổng hợp-16



Quy trình tổng hợp axit 3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 20):

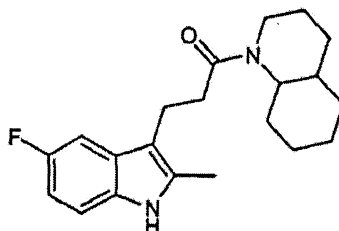
Chất trung gian 20 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (chất trung gian 21):

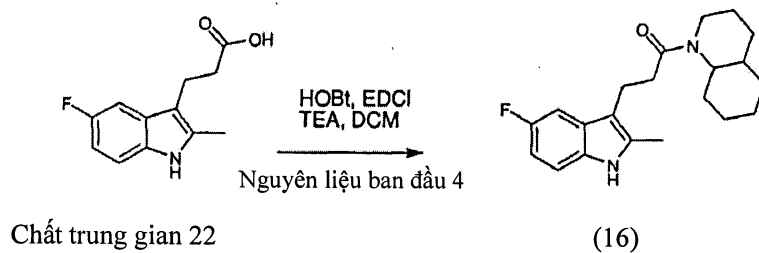
Chất trung gian 21 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được chất trung gian 21.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (15): Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml DCM. Sau đó, chất trung gian 21 (80mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Dung dịch thu được làm lạnh đến -78°C mà dung dịch BBr₃ 1M (188,6mg, 0,74mmol) trong DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 10ml nước và chiết bằng DCM (2X10ml). Lớp DCM được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (15) (55mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,68-6,73 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 3,45-3,59 (m, 1H), 2,94-3,03 (m, 2H), 2,66-2,91 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 6H), 1,25-1,35 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 327,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 87,98%.

Ví dụ 16: 3-(5-flo-2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (16)



Sơ đồ quy trình tổng hợp-17

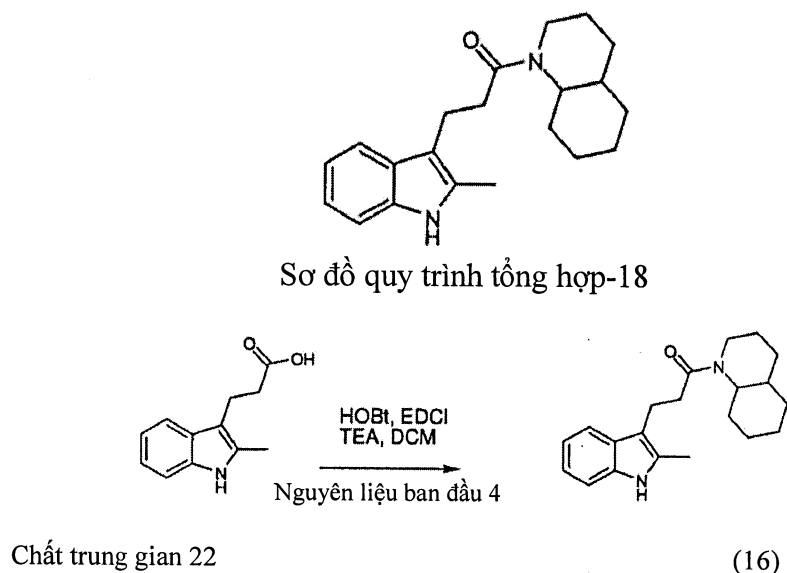


Quy trình tổng hợp axit 3-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 22):

Chất trung gian 22 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (16): Hợp chất có công thức (16) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (16). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 6,81-6,88 (m, 1H), 4,49-4,68 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 2,94-3,11 (m, 2H), 2,48-3,11 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,30-1,78 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 343,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 90,88%.

Ví dụ 17: 3-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (17)

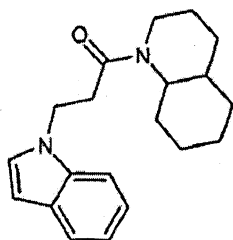


Quy trình tổng hợp axit 3-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 23):

Chất trung gian 23 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

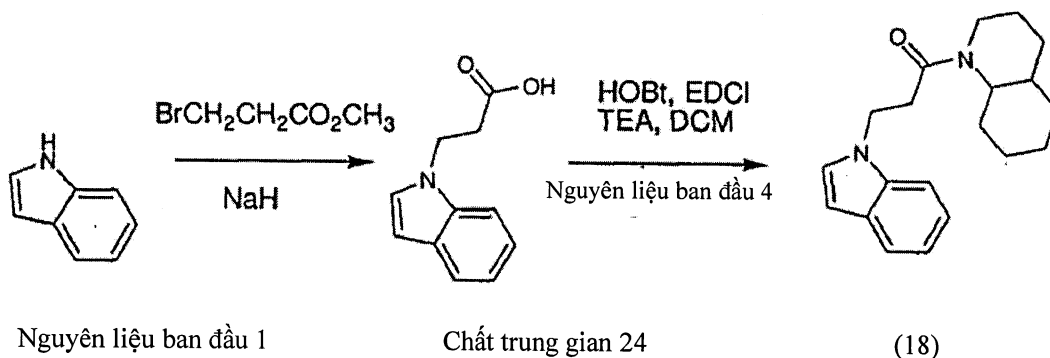
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (17): Hợp chất có công thức (17) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (17). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,17-7,19 (t, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 4,43-4,62 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,52-1,70 (m, 6H), 1,21-1,34 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,48%.

Ví dụ 18: 3-(1*H*-indol-1-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (18)



(18)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-19



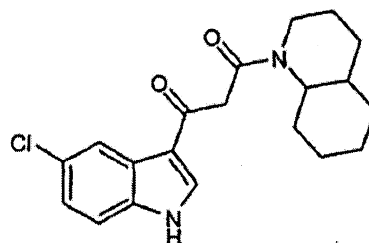
Tổng hợp axit 3-(1*H*-indol-1-yl)propanoic (chất trung gian 24):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 10ml DMF. Nguyên liệu ban đầu 1 (1,0g, 8,53mmol), tiếp theo là natri hydrua (400mg, 10,24mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Dung dịch thu được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Metyl-3-bromo-propionat (2,13g, 12,79mmol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 30ml nước đá lạnh và rửa bằng ete. Phần trong nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH=2) và sau đó được chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 24 (900mg).

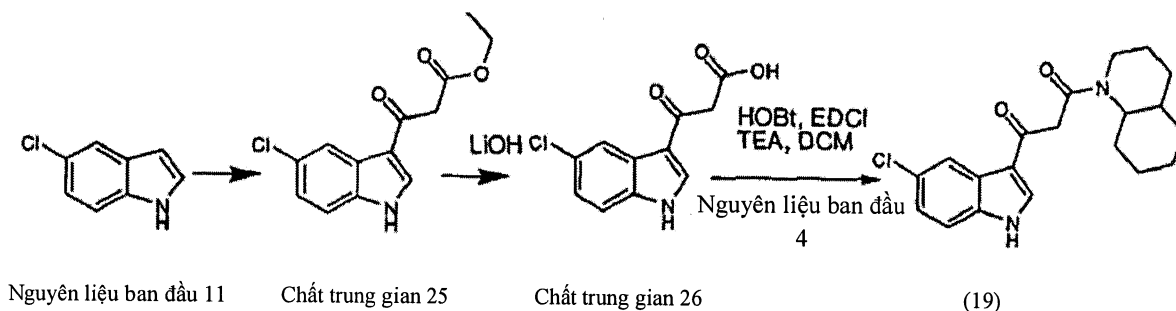
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (18): Hợp chất có công thức (18) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (18). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,43 (t, 1H), 7,16-7,28 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,43-6,52 (m, 1H), 4,40-4,77 (m, 1H), 4,30-4,35 (t, 2H), 3,14-3,35 (m, 3H), 2,42-2,78 (m, 2H), 1,57-1,61 (t, 4H), 1,28-1,49 (m, 3H), 1,06-1,16 (m, 5H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 311,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,08%.

Ví dụ 19: 1-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1,3-dion (19)



(19)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-20



Quy trình tổng hợp ethyl 3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropanoat (chất trung gian 25):

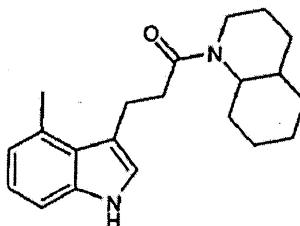
10ml diclometan được bổ sung vào bình đáy tròn hai cổ loại dung tích 50ml. Ethyl-malonylclorua (1,0ml, 8,24mmol) được bổ sung vào dung môi này và hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách đó làm lạnh đến 0°C. TiCl₄ (0,9ml, 8,24mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng đã nguội và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại một lần nữa đến 0°C và nguyên liệu ban đầu 11 (0,5g, 3,29mmol) được hòa tan trong 2ml đicloetan được bổ sung vào hỗn hợp đã được làm lạnh và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được cô, được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian có công thức-25 (566mg).

Quy trình tổng hợp axit ethyl 3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropanoic (chất trung gian 26):

Chất trung gian 26 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (1) (sơ đồ 1).

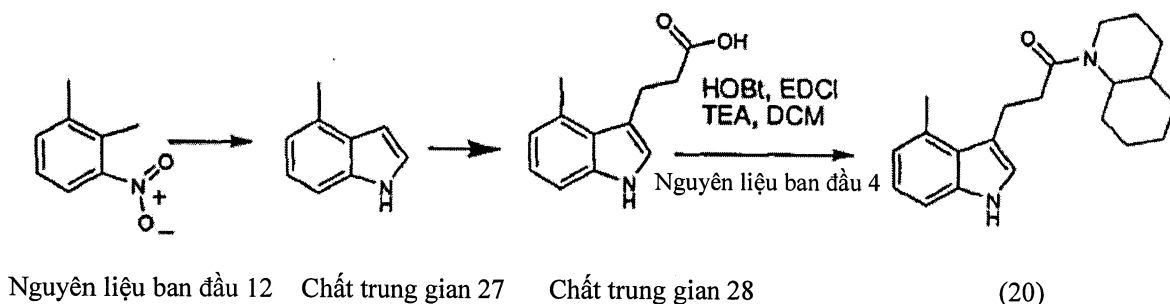
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (19): Hợp chất có công thức (19) được tổng hợp theo quy trình được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (19). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,00-4,58 (m, 1H), 3,31-3,84 (m, 3H), 2,50-3,10 (m, 1H), 1,16-1,82 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 359,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 90,09%.

Ví dụ 20: 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (20)



(20)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-21

Quy trình tổng hợp 4-metyl-1*H*-indol (chất trung gian 27):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính và thiết bị ngưng hồi lưu được nạp 60ml DMF. Nguyên liệu ban đầu 12 (5g, 33mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung dimetyl formamit dimetyl axetal (13,1ml, 99,2mmol) vào. Pyrolidin (3,2ml, 39,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này phản ứng và nó được đun nóng ở 120°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 21 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được được đưa vào ete (250ml) và rửa bằng nước (50ml x 3) và dung dịch nước muối bão hòa (50ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên khan natri sulphat và cô. Nguyên liệu thô thu được được đưa vào etyl axetat (50ml). Pd/C 10% (1,0g, 10% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và được hydro hóa trong thiết bị lắc Parr trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp này được lọc qua tầng xelit. Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 120) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 27 (1,2g).

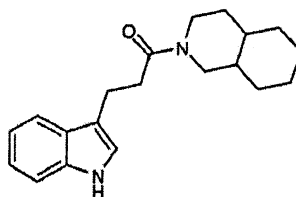
Quy trình tổng hợp axit 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 28):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 2,5ml axit axetic. Axit axetic anhydrit 2,0ml được bổ sung vào dung môi đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung axit acrylic (1,8ml, 27,4mmol) vào. chất trung gian 27 (1,2g, 9,15mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 tuần. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được kiểm hóa

bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 5N (5ml) và rửa bằng etyl axetat (100mlX2). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc (3ml) và được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat (100ml x 3). Lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và cô để tạo ra chất trung gian 28 (350mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (20): Hợp chất có công thức (20) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (20). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,08-7,11 (t, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,88-6,89 (d, 1H), 6,73-6,77 (t, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 2,71-2,92 (m, 1H), 2,45-2,87 (m, 6H), 1,71-1,77 (m, 5H), 1,29-1,39 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,28%.

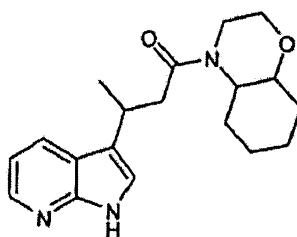
Ví dụ 21: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)propan-1-on (21)



(21)

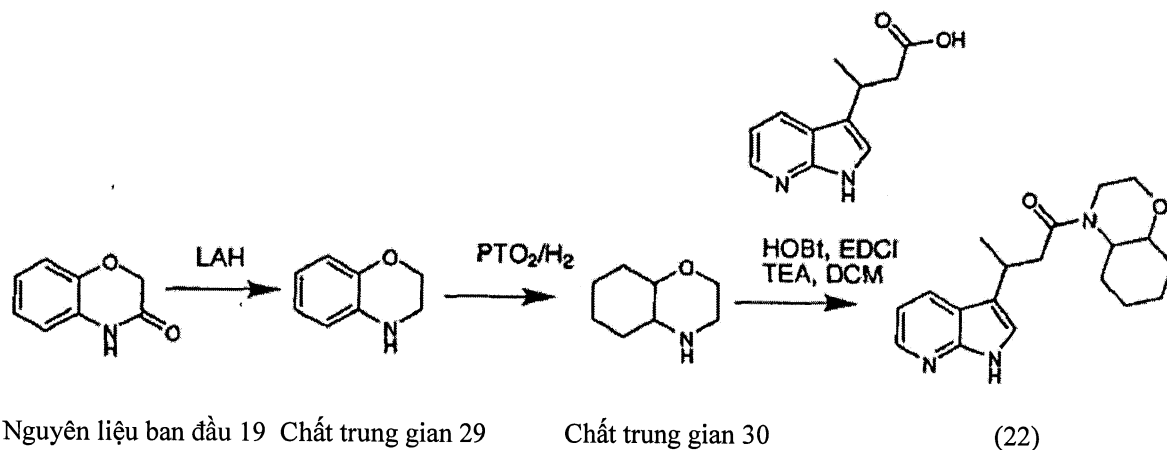
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (21): Hợp chất có công thức (21) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (21). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 7,49-7,52 (d, 1H), 7,24-7,26 (d, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,44-4,66 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 2H), 1,99-2,81 (m, 4H), 0,44-1,63 (m, 12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 311,0$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,03%.

Ví dụ 22: 1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (22)



(22)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-22



Nguyên liệu ban đầu 19

Chất trung gian 29

Chất trung gian 30

(22)

Quy trình tổng hợp 3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin (chất trung gian 29):

Dung dịch chứa nguyên liệu ban đầu 13 (5g, 33,5mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa lithi nhôm hydrua (3,18g, 83,8mmol) trong khí quyển N_2 ở $0^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được tôi bằng dung dịch nước natri hydroxit 15% ở $0^\circ C$, và chiết bằng ete, và cô để tạo ra chất trung gian 29 ở dạng lỏng màu nâu (4,3g).

Quy trình tổng hợp octahydro-2H-1,4-benzoxazin (chất trung gian 30):

PtO_2 10% (252mg) được bổ sung vào dung dịch chứa chất trung gian 29 (1,5g, 11,1mmol) trong 20ml axit axetic, và được hydro hóa ở 60psi (414KPa) trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 10%, chiết bằng diethyl ete, làm khô trên natri sulphat và cô để tạo ra chất trung gian 30 ở dạng lỏng màu nâu (520mg).

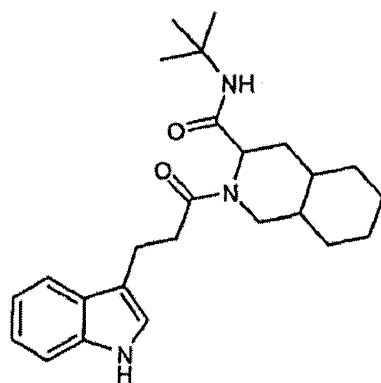
Quy trình tổng hợp axit 3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)butanoic (chất trung gian

31):

Chất trung gian 31 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Chất trung gian 3 (sơ đồ 1).

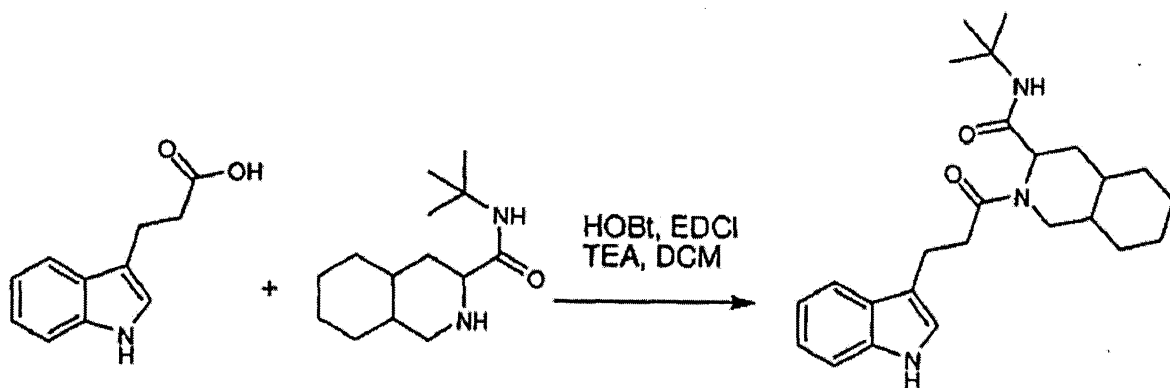
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (22): Hợp chất có công thức (22) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (22). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,31 (s, 1H), 8,15-8,17 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 7,25-7,29 (d, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 3,43-3,74 (m, 4H), 2,63-3,10 (m, 3H), 1,15-1,99 (m, 12H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 328,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,42%.

Ví dụ 23: *N*-*tert*-butyl-2-[3-(1*H*-indol-3-yl)propanoyl] decahydroisoquinolin-3-carboxamit (23)



(23)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-23



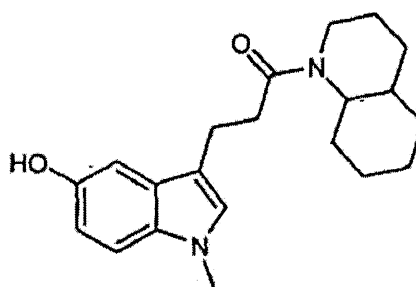
Nguyên liệu ban đầu 14

Nguyên liệu ban đầu 15

(23)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (23): Hợp chất có công thức (23) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (23). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 7,03-7,15 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,57-5,72 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,24-4,33 (m, 3H), 3,05-3,37 (m, 1H), 2,09-2,86 (m, 3H), 1,15-1,56 (m, 20H). LC-MS $(\text{M}-\text{H})^+ = 408,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,47%.

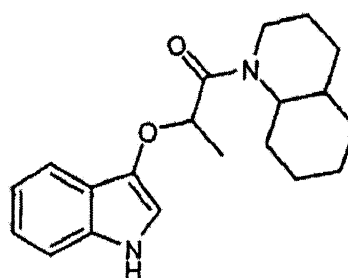
Ví dụ 24: 3-(5-hydroxy-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (24)



(24)

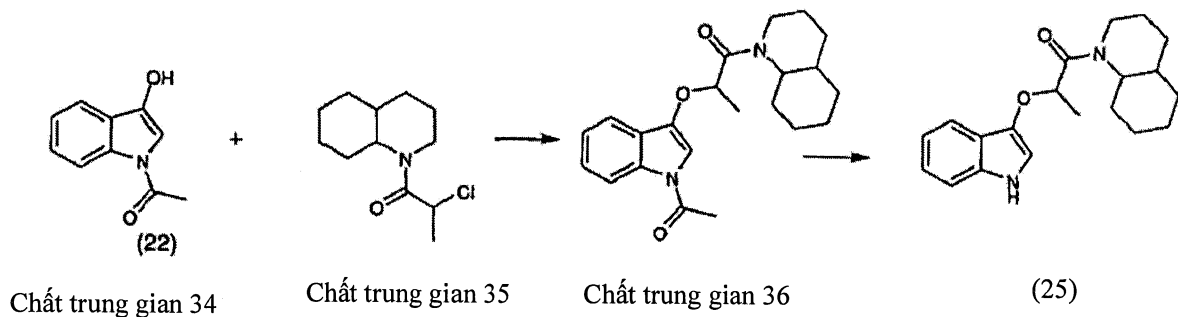
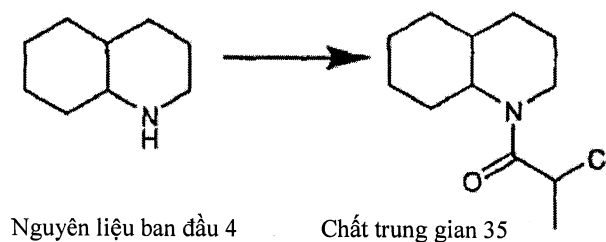
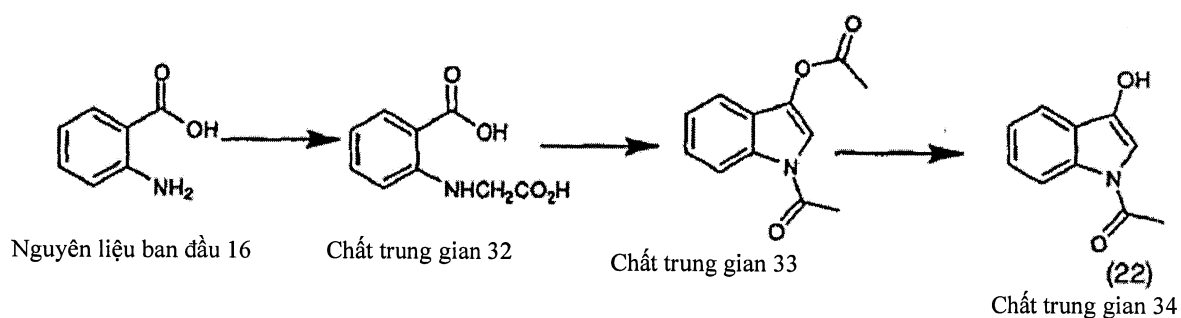
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (24): Hợp chất có công thức (24) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (24). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,95-7,02 (m, 2H), 6,76-6,79 (d, 1H), 6,70-6,79 (d, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 3,56-3,57 (d, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,48-2,65 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 4H), 1,46-1,47 (d, 2H), 1,18-1,34 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,31%.

Ví dụ 25: 2-(1*H*-indol-3-yloxy)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (25)



(25)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-24



Quy trình tổng hợp axit 2-[(carboxymetyl)amino]benzoic (chất trung gian 32):

Vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 500ml có lắp thanh khuấy từ tính, nguyên liệu ban đầu 16 (20g, 145mmol) được bổ sung từng mẻ vào dung dịch đã được khuấy chứa K_2CO_3 (83g, 602mmol) trong nước (140ml), tiếp theo là axit cloaxetic (13,7g, 145mmol) trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở $90^\circ C$ trong thời gian 16 giờ. Sau khi hỗn hợp

phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến trị số nằm trong khoảng 4 đến 5 bằng cách sử dụng axit xitric. Tiếp đó, chất liệu rắn này được lọc và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 12 giờ để tạo ra chất trung gian 32 (23g) ở dạng rắn màu hơi nâu.

Quy trình tổng hợp 1-axetyl-1*H*-indol-3-yl axetat (chất trung gian 33):

Vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 500ml có lắp thanh khuấy từ tính, axetic anhydrit (110ml, 1200mmol) được bổ sung từ từ ở 0°C vào dung dịch đã được khuấy chứa triethylamin (170ml, 1242mmol) và chất trung gian 32 (23g, 117mmol) trong khí quyển N₂. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ và được đun nóng tiếp ở 80°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và chiết bằng etyl axetat (4 x 150ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 33 (5,5g) ở dạng rắn màu nâu.

Quy trình tổng hợp 1-(3-hydroxy-1*H*-indol-1-yl)etanon (chất trung gian 34):

Etanol và nước được bổ sung vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính. Hỗn hợp đã khuấy gồm chất trung gian 33 (5g, 23mmol), Na₂SO₃ (11,6g, 426mmol) được bổ sung vào dung môi này. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng Etyl Axetat (3x100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (15ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 34 (1,5g) ở dạng rắn màu hồng.

Quy trình tổng hợp 2-clo-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (chất trung gian 35):

Triethylamin (1,3ml, 9,9mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính chứa hỗn hợp phản ứng nguyên liệu ban đầu 4 (0,7g, 5mmol), EDCI (1,17g, 6,3mmol) và 1-hydroxy benzothiazol (0,762g, 5,6mmol) trong DCM ở 0°C, tiếp theo là bổ sung axit 2-clopropanoic (0,543g, 5mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi

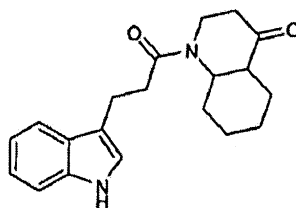
phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng DCM (3×25ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (15ml), được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 35 (0,5g) ở dạng nguyên liệu lỏng.

Quy trình tổng hợp 2-[(1-axetyl-1*H*-indol-3-yl)oxy]-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (chất trung gian 36):

Chất trung gian 34 (0,05g, 0,28mmol) và DMSO (3ml) được bổ sung vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính ở 0°C trong khí quyển nitơ. Kali *t*-butoxit (0,05g, 0,46mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó chất trung gian 35 (0,065g, 0,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3×10ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (10ml), làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô để tạo ra chất trung gian 36 (100mg).

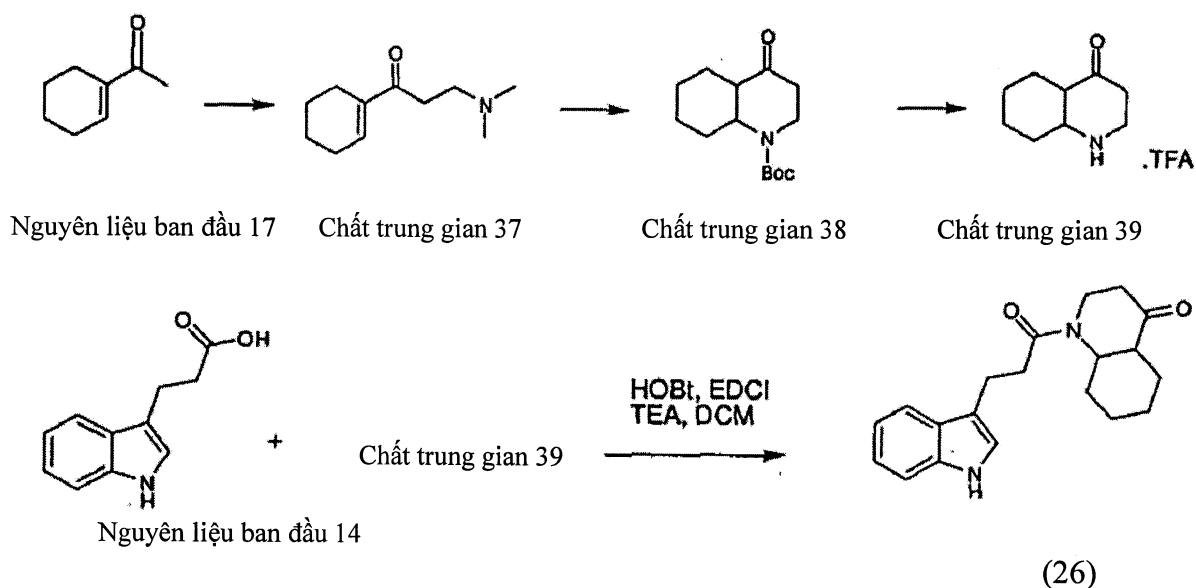
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (25): K₂CO₃ (0,15g, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 36 (0,1g, 0,27mmol) trong metanol và nước, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3×10ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (15ml), và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (25) (6mg) ở dạng rắn dính nhót. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,55-7,58 (d, 2H), 7,19-7,22 (d, 1H), 7,08-7,013 (t, 1H), 6,98-7,02 (t, 1H), 6,67-6,68 (d, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,10-4,56 (m, 2H), 2,52-2,96 (m, 1H), 1,18-1,60 (m, 16H). LC-MS (M+H)⁺ = 327,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,99%.

Ví dụ 26: 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)propanoyl]octahydroquinolin-4(1*H*)-on (26)



(26)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-25



Quy trình tổng hợp 1-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-(đimethylamino)propan-1-on (chất trung gian 37):

Nguyên liệu ban đầu 17 (5g, 40,3mmol), đimetyl amin hydroclorua (3,62g, 44,3mmol), paraformaldehyt (2,42g, 80,5mmol), dung dịch nước HCl 37% (0,2ml, 40,3mmol) được kết hợp trong etanol (5ml). Hỗn hợp thu được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong ống nghiệm đã bịt kín trong thời gian 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, kiềm hóa bằng dung dịch nước NaOH và chiết bằng CHCl_3 . Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , cô để tạo ra Chất trung gian 37 (4,78g) ở dạng nguyên liệu dầu màu vàng cam nhạt.

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 4-oxooctahydroquinolin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 38):

Chất trung gian 37 (4,2g, 23,2mmol) được đưa vào 1,4-đioxan (3ml), và dung dịch NH_4OH đặc (5ml) trong ống nghiệm đã được bịt kín. Bình này được bịt kín và sau đó được làm nóng trong bể dầu ở 120°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và cô. Cặn được đưa vào CHCl_3 , làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra nguyên liệu thô (3,35g). Nguyên liệu thô này được xử lý bằng Boc_2O (4,8g, 29,8mmol), khi có mặt TEA (9ml, 64,5mmol), trong THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà

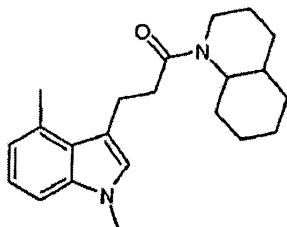
được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 38 (1,34g).

Quy trình tổng hợp muối của axit octahydroquinolin-4(1*H*)-on trifloaxetic (chất trung gian 39):

Ở 0°C, axit trifloaxetic (0,162g, 1,42mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa chất trung gian 38 (0,3g, 1,18mmol) trong DCM (3ml), trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra chất trung gian 39 (352mg).

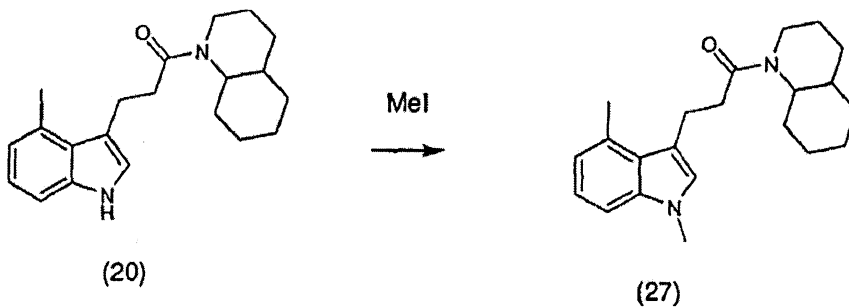
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (26): Hợp chất có công thức (26) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (26). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,53-7,58 (t, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,60-4,92 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,06-3,37 (m, 3H), 2,63-2,92 (m, 2H), 1,35-2,25 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,87%.

Ví dụ 27: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (27)



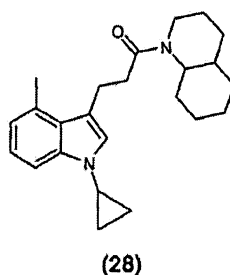
(27)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-26



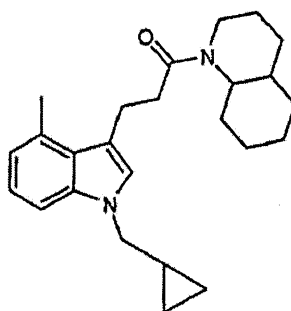
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (27): Natri hydrua (22mg, 0,5394mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa (20) (70mg 0,2157mmol) trong 5ml THF khan, trong khí quyển N_2 , và được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Metyl iodua (77mg, 0,5394mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở $0^\circ C$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước đá xay và chiết bằng etyl axetat, và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (55mg). 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6,98-7,03 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 3,47-4,63 (m, 1H), 3,62-3,63 (d, 3H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,63-2,92 (m, 4H), 2,46-2,60 (m, 2H), 1,23-1,93 (m, 14H). LC-MS $(M+H)^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,79%.

Ví dụ 28: 3-(1-xyclopropyl-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (28)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (28): Hợp chất có công thức (28) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (28). 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6,96-7,04 (m, 2H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 5,34-5,41 (m, 1H), 4,49-4,63 (m, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 4H), 2,46-2,60 (m, 2H), 1,23-1,80 (m, 17H). LC-MS $(M+H)^+ = 365,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,79%.

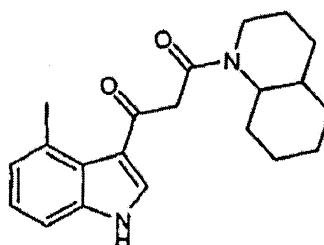
Ví dụ 29: 3-[1-(xyclopropylmetyl)-4-metyl-1*H*-indol-3-yl]-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (29)



(29)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (29): Hợp chất có công thức (29) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (29). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,08-7,10 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,45-4,63 (m, 1H), 3,81-3,83 (d, 2H), 3,45-3,58 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,49-2,77 (m, 6H), 1,23-1,97 (m, 14H), 0,51-0,54 (m, 2H), 0,26-0,27 (m, 2H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 379,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,43%.

Ví dụ 30: 1-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1,3-dion (30)

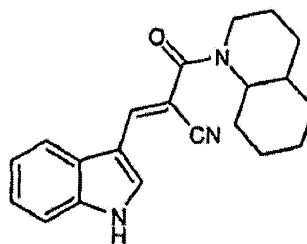


(30)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (30): Hợp chất có công thức (30) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (19) (sơ đồ 20). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (30). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,25-9,31 (d, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 6,95-6,97 (d, 1H), 4,12-4,60 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,59-4,16 (m, 1H), 2,52-3,06 (m, 1H), 2,75-2,76 (d, 3H), 1,93-2,30 (m, 1H), 1,26-1,98

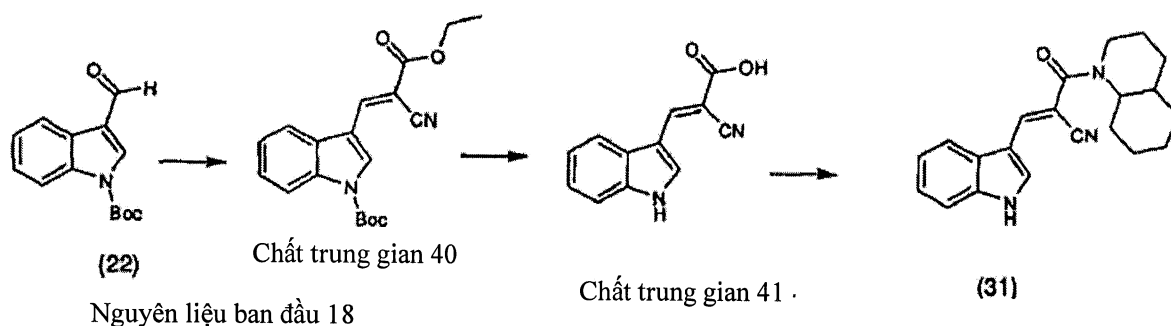
(m, 12H). LC-MS $(M+H)^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,52%.

Ví dụ 31: (2*E*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-2-(octahydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)prop-2-enenitril (31)



(31)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-27



Tổng hợp tert-butyl 3-[(1*Z*)-2-xyano-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1*H*-indol-1-carboxylat (chất trung gian 40):

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp isopropanol (10ml) và nguyên liệu ban đầu 18. Etyl xyano axetat (0,255g, 2,2mmol) và kali hydroxit (0,12g, 2,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá 350ml và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan và cô để tạo ra chất trung gian 40 (600mg).

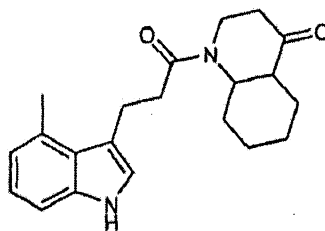
Tổng hợp axit (2*Z*)-2-xyano-3-(1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoic (chất trung gian 41):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml etanol và chất trung gian 40 (0,6g, 1,7mmol). NaOH (0,20g, 2,4mmol) trong 0,5ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương

pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô. Chất thô thu được được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH =1 đến 2), và chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat khan và cô để tạo ra chất trung gian 41 (400mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (31): Hợp chất có công thức (31) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lóp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (31). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,30-4,48 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 1H), 2,75-3,18 (m, 1H), 1,30-1,86 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 334,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,91%.

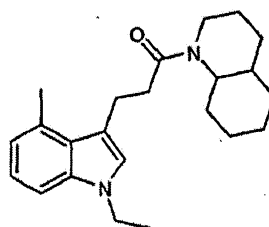
Ví dụ 32: 1-[3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoyl] octahydroquinolin-4(1*H*)-on (32)



(32)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (32): Hợp chất có công thức (32) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lóp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (32). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,11-7,14 (d, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,62-4,94 (m, 1H), 4,04-4,06 (d, 3H), 3,57-3,87 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 2H), 2,57-2,66 (m, 4H), 1,43-2,26 (m, 10H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =339,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 92,86%.

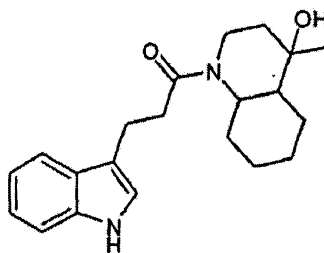
Ví dụ 33: 3-(1-etyl-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (33)



(33)

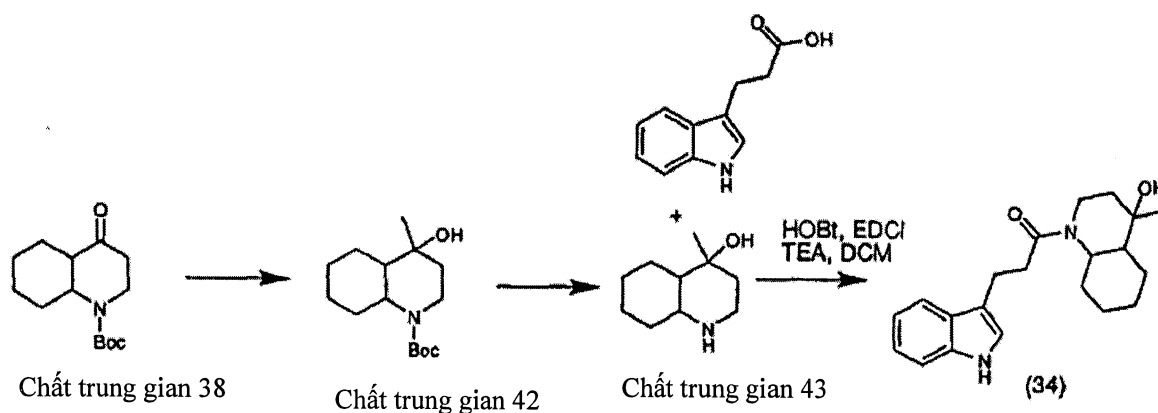
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (33): Hợp chất có công thức (33) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (33). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,98-7,08 (m, 2H), 6,83-6,84 (d, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 4,45-4,63 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,16-3,20 (t, 2H), 2,50-2,92 (m, 6H), 1,23-1,76 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,3$

Ví dụ 34: 1-(4-hydroxy-4-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propan-1-on (34)



(34)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-28



Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 4-hydroxy-4-metyloctahydroquinolin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian 42):

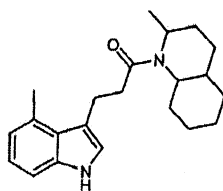
Vào bình đáy tròn 2 cổ loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính, dung dịch 3,0M chứa metyl magie iodua trong ete (1,45ml, 4,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở -20°C vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 38 (0,55g, 2,2mmol) trong 5ml THF khan trong khí quyển N₂. Hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá và chiết bằng etyl axetat (3 x 15ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 42 (82mg) ở dạng rắn kiểu gom. LC-MS (M+H)⁺ = 270,1.

Quy trình tổng hợp muối của axit -metylđeca hydroquinolin-4-ol trifloaxetic (chất trung gian 43):

Chất trung gian 43 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 39 (sơ đồ 25).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (34): Hợp chất có công thức (34) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (34). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,38-4,53 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,51-2,77 (m, 2H), 0,86-2,10 (m, 16H). LC-MS (M+H)⁺ = 341,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 80,53%.

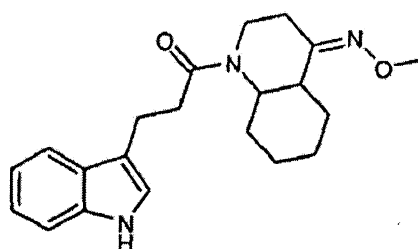
Ví dụ 35: 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (35)



(35)

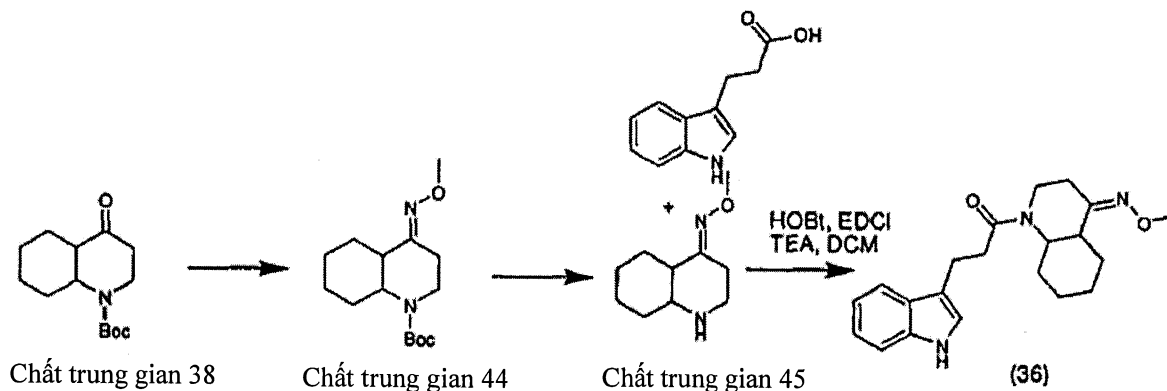
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (35): Hợp chất có công thức (35) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (35). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,10-7,13 (d, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,48-4,71 (m, 1H), 3,48-3,94 (m, 1H), 3,19-3,24 (t, 2H), 2,48-2,79 (m, 6H), 1,09-1,77 (m, 15H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,23%.

Ví dụ 36: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-[(4*E*)-4-(metoxyimino)decahydro-naphtalen-1-yl]propan-1-on (36)



(36)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-29



Quy trình tổng hợp *tert*-butyl (4*E*)-4-(metoxyimino)octahydroquinolin-1(2*H*)-carboxylat (chất trung gian 44):

Vào bình đáy tròn 2 cỡ loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính, pyridin (0,45ml, 3 đơn vị thể tích) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 38 (150mg, 0,596mmol) trong etanol (1,5ml, 8 đơn vị thể tích). O-metoxylamin hydroclorua (250mg, 2,96mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được hồi lưu ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo

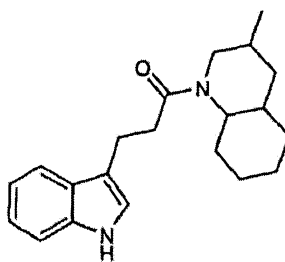
đổi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ hoàn toàn ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong chân không. Chất thô được phân chia giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước thu được bằng cách đó được rửa bằng etyl axetat và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel được rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 44 (150mg) ở dạng nguyên liệu lỏng màu xanh lá cây nhạt.

Quy trình tổng hợp muối của axit (4*E*)-*N*-metoxyoctahydroquinolin-4(1*H*)-imin trifloaxetic (chất trung gian 45):

Chất trung gian 45 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 39 (sơ đồ 25).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (36): Hợp chất có công thức (36) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (36). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,10-4,67 (m, 1H), 3,76 (d, 3H), 3,18-3,59 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 2H), 2,54-2,86 (m, 3H), 1,35-2,26 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 354,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,00%.

Ví dụ 37: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(3-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (37)

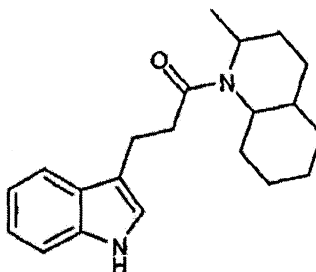


(37)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (37): Hợp chất có công thức (37) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (37). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H),

7,49-7,52 (d, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,94-6,99 (t, 1H), 4,00-4,60 (m, 1H), 3,37-3,66 (m, 1H), 3,01-3,19 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,54-2,78 (m, 2H), 0,30-1,98 (m, 15H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,66%.

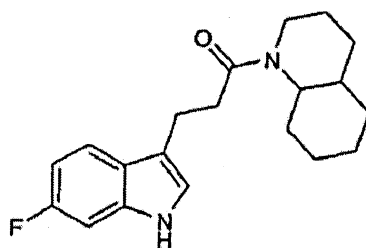
Ví dụ 38: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (38)



(38)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (38): Hợp chất có công thức (38) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (38). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,48-4,87 (m, 1H), 3,26-4,09 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 2,50-2,81 (m, 2H), 0,90-1,80 (m, 16H). LC-MS (M+H)⁺ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,14%.

Ví dụ 39: 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (39)

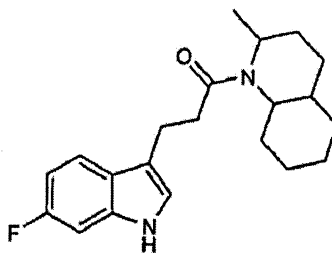


(39)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (39): Hợp chất có công thức (39) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm

chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (39). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,49-2,68 (m, 2H), 1,16-1,66 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329,2$

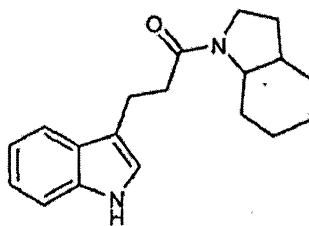
Ví dụ 40: 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (40)



(40)

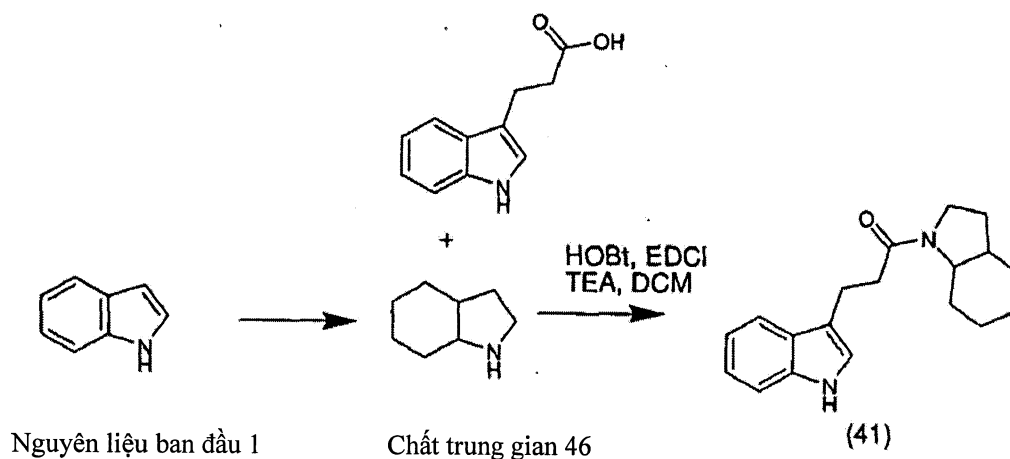
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (40): Hợp chất có công thức (40) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (40). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 6,94-6,98 (d, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 4,47-4,71 (m, 1H), 3,37-3,90 (m, 1H), 3,02-3,07 (t, 2H), 2,46-2,77 (m, 2H), 0,91-1,82 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,22$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,64%.

Ví dụ 41: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-1*H*-indol-1-yl)propan-1-on (41)



(41)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-30

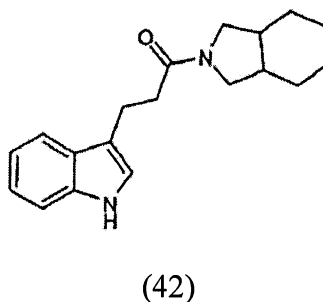


Quy trình tổng hợp octahydro-1*H*-indol (chất trung gian 46):

Chất trung gian 46 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 18 (sơ đồ 13).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (41): Hợp chất có công thức (41) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (41). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,29-4,03 (m, 3H), 3,03-3,23 (m, 2H), 2,49-2,70 (m, 2H), 0,88-2,07 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 297,22; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,0%.

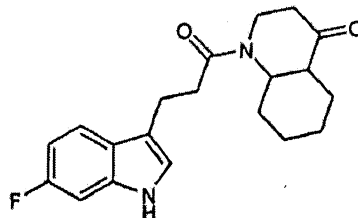
Ví dụ 42: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-2*H*-isoindol-2-yl)propan-1-on (42):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (42): Hợp chất có công thức (42) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để

thu được hợp chất có công thức (42). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,63-2,68 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,31 (m, 5H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 297,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,66%.

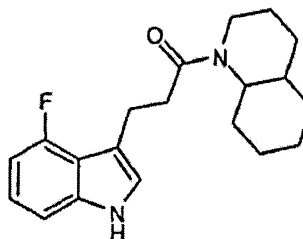
Ví dụ 43: 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)propanoyl] octahydroquinolin-4(1*H*)-on (43)



(43)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (43): Hợp chất có công thức (43) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (43). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,67-6,84 (m, 2H), 4,62-4,91 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 2,78-3,42 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 1,28-2,47 (m, 10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,03%.

Ví dụ 44: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (44)

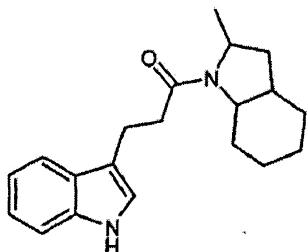


(44)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (44): Hợp chất có công thức (44) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (44). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,07 (s, 1H),

7,14-7,17 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 4,29-4,48 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 1H), 2,95-2,97 (m, 2H), 2,56-2,76 (m, 3H), 1,66-1,75 (m, 5H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,28-1,45 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 329,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,26%.

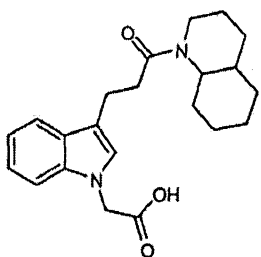
Ví dụ 45: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydro-1*H*-indol-1-yl)propan-1-on (45)



(45)

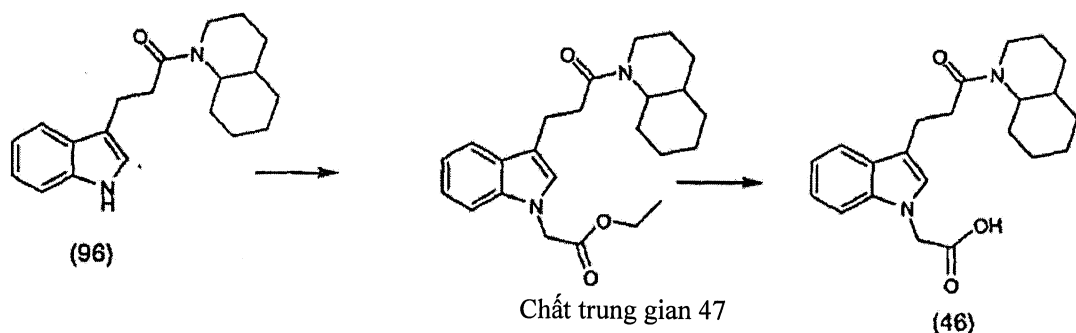
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (45): Hợp chất có công thức (45) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (45). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,86-4,10 (m, 1H), 3,29-3,65 (m, 1H), 3,01-3,20 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 3H), 1,03-1,35 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 311,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,27%.

Ví dụ 46: Axit {3-[3-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-oxopropyl]-1*H*-indol-1-yl}a-xetic (46)



(46)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-31

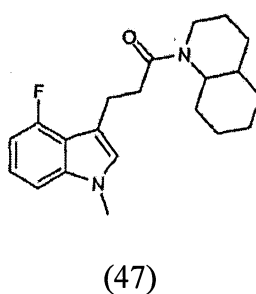


Quy trình tổng hợp etyl {3-[3-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-oxopropyl]-1H-indol-1-yl}axetat (chất trung gian 47):

Chất trung gian 47 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 24 (sơ đồ 19).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (46): Hợp chất có công thức (46) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (46). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,50 (t, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,39-4,58 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 2H), 2,44-2,85 (m, 4H), 1,25-1,65 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 369,22; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,09%.

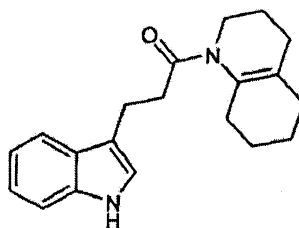
Ví dụ 47: 3-(4-flo-1-metyl-1H-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (47)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (47): Hợp chất có công thức (47) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (47). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,23 (d, 1H),

7,14 (s, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,71-6,79 (, 1H), 4,29-4,48 (m, 1H), 3,62-3,79 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 3H), 1,35-1,75 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 343,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,84%.

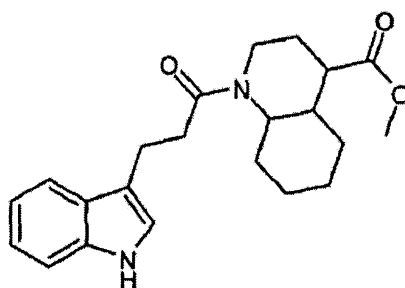
Ví dụ 48: 1-(3,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (48)



(48)

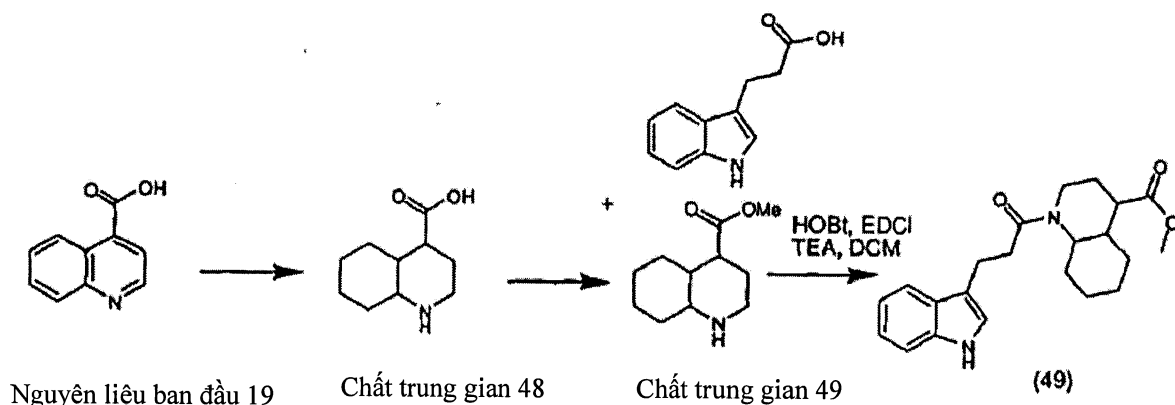
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (48): Hợp chất có công thức (48) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (48). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,51-7,54 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H), 7,01-7,18 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,03-3,08 (t, 2H), 2,65-2,70 (t, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,53-1,59 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 309,25; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 85,06%.

Ví dụ 49: metyl 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)propanoyl]đecahydroquinolin-4-carboxylat (49)



(49)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-32



Quy trình tổng hợp axit decahydroquinolin-4-carboxylic (chất trung gian 48):

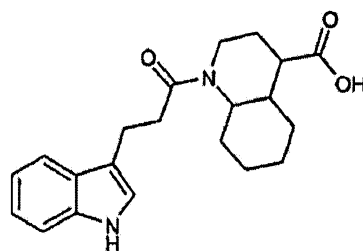
Chất trung gian được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 18 (sơ đồ 13).

Quy trình tổng hợp metyl decahydroquinolin-4-carboxylat (chất trung gian 49):

Thionyl clorua (0,48ml, 6,5483mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 48 (800mg g, 4,3656mmol) trong metanol (30ml) trong khí quyển nitơ ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra chất trung gian 49 (775mg).

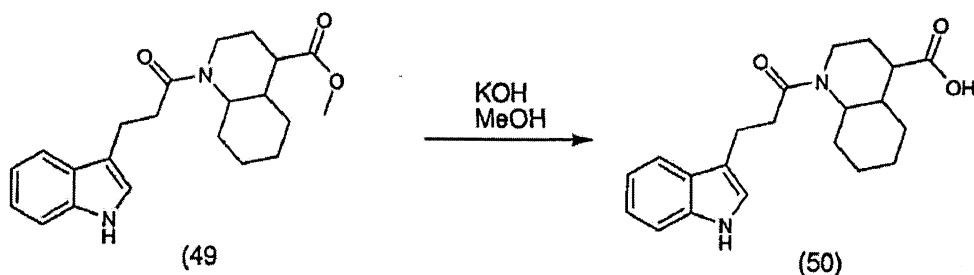
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (49): Hợp chất có công thức (49) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (49). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,97 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,73-4,08 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,28-3,53 (m, 1H), 3,04-3,09 (t, 2H), 2,46-2,74 (m, 3H), 0,91-2,03 (m, 12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,44%.

Ví dụ 50: Axit 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)propanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (50)



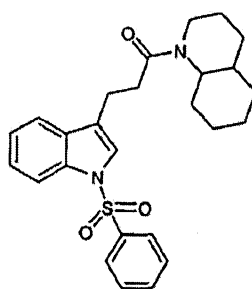
(50)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-33



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (50): Hợp chất có công thức (50) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (50). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,94-7,07 (m, 2H), 3,69-4,53 (m, 1H), 2,89-2,94 (t, 2H), 2,42-2,74 (m, 3H), 1,27-1,91 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,2$.

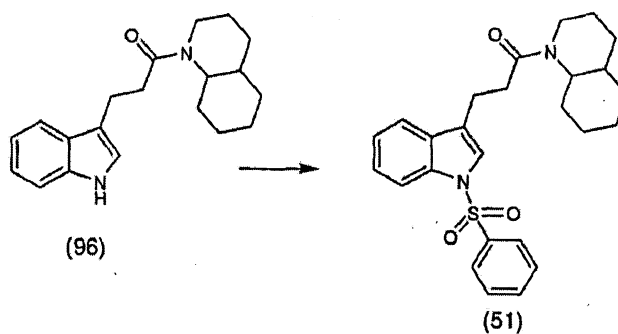
Ví dụ 51: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-[1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]propan-1-on (51)



(51)

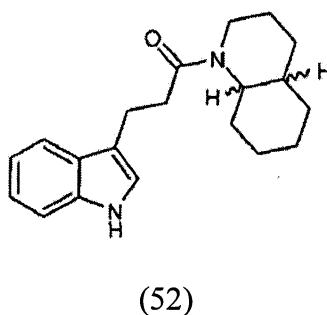
Sơ đồ quy trình tổng hợp-34

21571



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (51): 60% NaH (77,26mg, 1,932mmol) được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính. 10ml THF được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C trong khí quyển nitơ. Sau đó, hợp chất có công thức (96) (200mg, 0,644mmol) trong THF được bổ sung vào dung môi và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Phenyl sulfonyl clorua (170,61mg, 0,966mmol) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), phản ứng khối lượng được tôi bằng nước đá xay, chiết bằng ete (100ml x 3). Lớp ete kết hợp được rửa bằng nước (100ml x 3), nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra (170mg) ở dạng rắn dính màu vàng. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,92 (d, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,13-7,36 (m, 5H), 4,42-4,60 (m, 1H), 3,45-3,57 (m, 1H), 2,22-2,43 (m, 5H), 1,54-1,76 (m, 6H), 1,49 (s, 2H), 1,27-1,34 (m, 5H). LC-MS (M+H)⁺ = 451,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,06%.

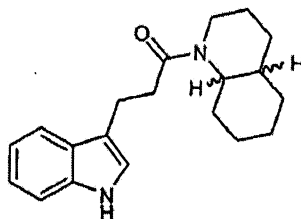
Ví dụ 52: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (Pic-1)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (52) (Pic-1): Hợp chất có công thức (96) hỗn hợp gồm các chất đồng phân được tách theo phương pháp cột đảo pha để tạo ra Hợp chất có công thức (52) (Pic-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,01-7,12 (m, 2H), 6,92-6,93 (d, 1H) m, 3,66-3,68 (m, 1H), 2,73-

3,09 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,21-1,66 (m, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 311,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,86% (Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, thời gian lưu = 16,83 phút, pha động: H₂O: MeCN =55: 45).

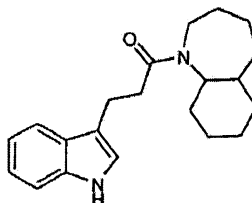
Ví dụ 53: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (Pic-2)
(53)



(53)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (53) (Pic 2): Hợp chất có công thức (96) hỗn hợp gồm các chất đồng phân được tách theo phương pháp cột đảo pha để tạo ra hợp chất, hợp chất có công thức (53) (pic 2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,53-7,58 (t, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,45-4,62 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,50-2,91 (m, 3H), 1,27-1,67 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 311,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,80% (Cột: Zorbax eclipse XDB- C18, thời gian lưu = 17,87 phút, pha động: H₂O:MeCN =55:45).

Ví dụ 54: 1-(đecahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (54)

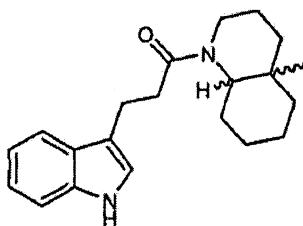


(54)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (54): Hợp chất có công thức (54) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (54). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,53-7,57 (t, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,13-4,70 (m, 1H), 3,35-3,62 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 2H), 2,53-2,81 (m, 3H), 1,29-1,81 (m, 15H). LC-MS (M+H)⁺

= 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,41%.

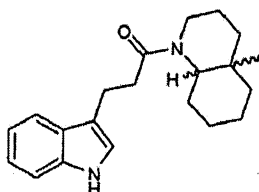
Ví dụ 55: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on
Pic-1 (55)



(55)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (55) (Pic 1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân được tách bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (55) (pic 1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 7,04-7,15 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,25-4,54 (m, 1H), 3,24-3,52 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,58-2,76 (m, 3H), 0,83-1,94 (m, 15H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,22%; Cột: Zorbax eclipse XDB- C18, thời gian lưu = 17,43 phút, pha động: H_2O : MeCN: TFA (0,01%) gradien.

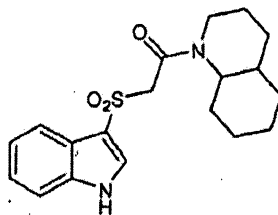
Ví dụ 56: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on
Pic-2 (56)



(56)

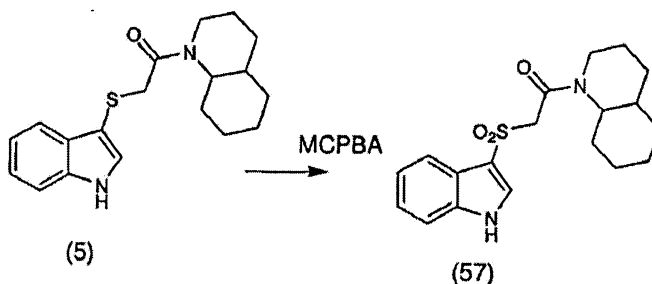
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (56) (Pic 2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân được tách bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (56) (Pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,80-4,61 (m, 1H), 3,25-3,60 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 4H), 0,83-1,93 (m, 14H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 325,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,45%; Zorbax eclipse XDB-C18, thời gian lưu = 18,36 phút, pha động: H_2O : MeCN: TFA (0,01%) gradien.

Ví dụ 57: 2-(1*H*-indol-3-ylsulfonyl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)etanon (57)



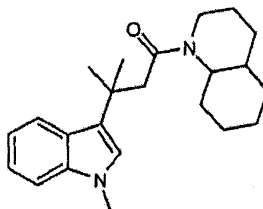
(57)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-35



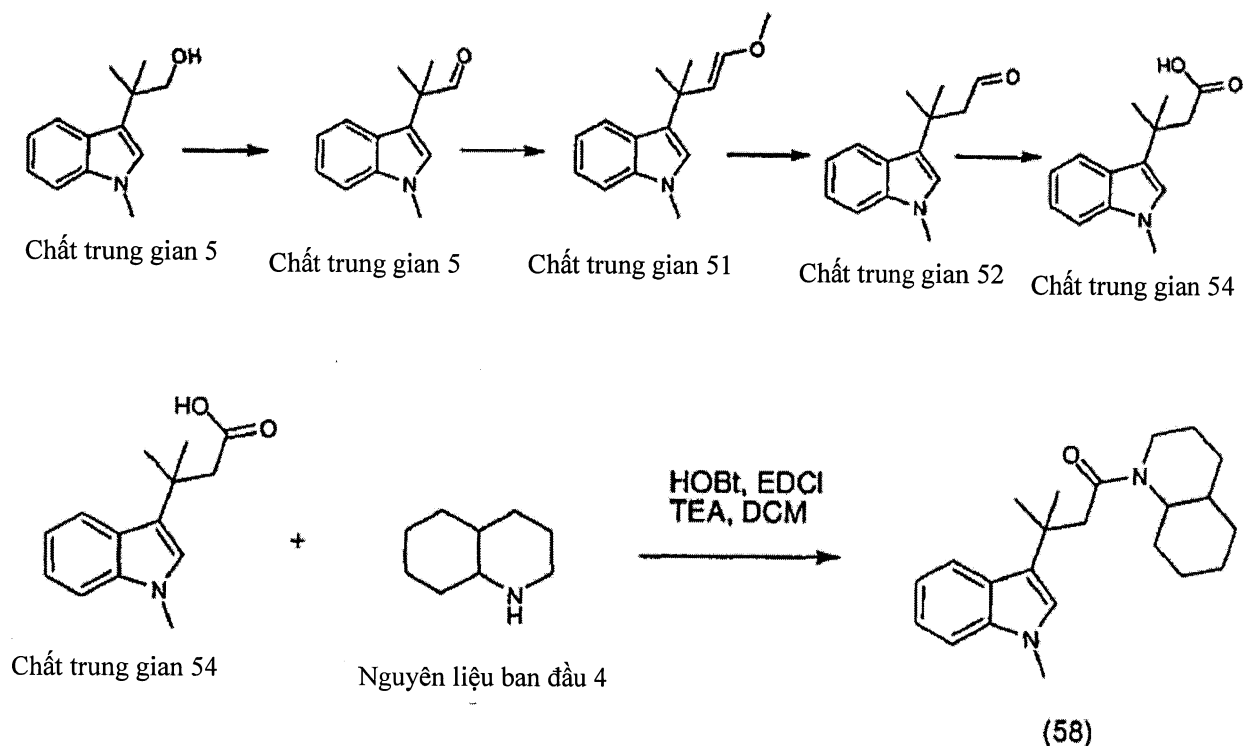
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (57): m-CPBA (78mg, 0,45mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (5) (100mg, 0,30mmol) trong DCM (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng DCM và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (57) (50mg) ở dạng rắn màu vàng. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,95 (s, 1H), 7,81-7,84 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 3,85-4,43 (m, 3H), 2,56-3,28 (m, 1H), 1,16-1,86 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 361,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,60%.

Ví dụ 58: 3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (58)



(58)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-36



Quy trình tổng hợp 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol (chất trung gian 50):

Bình đáy trong loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp lithi nhôm hydrua (0,983g, 25,951mmol) và THF (20ml) được bổ sung vào đó ở 0°C. chất trung gian 5 (2,0g, 8,65mmol) trong THF (20ml) được bổ sung vào huyền phù thu được này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và được tối bằng Na₂SO₄ (5g) và huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, lọc qua xelit được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc tạo ra được cô để tạo ra chất trung gian 50 (0,9g). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,65-7,68 (d, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94-6,99 (t, 1H), 4,53-4,57 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,56 (d, 2H), 1,31 (s, 6H).

Tổng hợp 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanal (chất trung gian 51):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 30ml DCM và Pyridinium clo cromat (2,466g, 11,4419mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung chất trung gian 50 (1,55g, 7,627mmol) trong 10ml DCM vào. Hỗn hợp thu được

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thô hợp chất. Hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và Pet ete/etyl axetat theo tỷ lệ 9:1 làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 51 (0,79g). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 7,40-7,44 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13-7,18 (t, 1H), 6,98-7,03 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,46 (s, H).

Quy trình tổng hợp 3-[(3*E*)-4-metoxymethylbut-3-en-2-yl]-1-methyl-1*H*-indol (chất trung gian 52):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 20ml THF khan và metoxymethyl triphenyl phosphoni clorua (2,566g, 7,487mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung Pot tert butoxit (2,295g, 20,451mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. chất trung gian 51 (1,37g, 6,807mmol) trong 10ml THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)) khối lượng hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10ml nước và chiết bằng etyl axetat (100ml X 3) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan đặc. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và 6% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 52. Hiệu suất: 1,12g (71,8%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,73-7,80(m1H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,21 (t, 1H), 7,03-7,08 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,79-6,34 (m, 1H), 4,58-5,15 (m, 1H), 3,73-3,74 (d, 3H), 3,49-3,53 (d, 3H), 1,55 (s, 6H).

Quy trình tổng hợp 3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanal (chất trung gian 53):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 50,4ml 1,4 đioxan và 12,76ml nước. Axit p-toluen sulphonic (0,0424g, 0,2232mmol) được bổ sung tiếp vào chất trung gian 52 này (1,12g, 4,884mmol). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 10ml nước và chiết bằng etyl axetat (100ml X 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm chất rửa

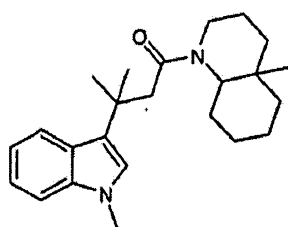
giải để tạo ra chất trung gian 53. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9,47-9,49 (t, 1H), 7,73-7,76 (d, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,11-7,16 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H) 3,72 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

Quy trình tổng hợp axit 3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 54):

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 10ml THF và làm lạnh đến -78°C mà 2-metyl 2 buten (3ml) được bổ sung vào đó và khuấy trong thời gian 15 phút. Bình đáy tròn loại dung tích 100ml khác có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 53 (557mg, 2,59mmol) và tert butanol (15ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch THF điều chế được trên đây được bổ sung vào đó. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C mà NaH_2PO_4 (1,42g) trong nước được bổ sung vào đó, tiếp theo là bổ sung NaClO_2 (0,35g) trong nước vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút và được tôi bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến trị số nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N và chiết bằng ethyl axetat và cô để tạo ra chất trung gian 54 (480mg). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,82 (s, 1H), 7,69-7,71 (d, 1H), 7,35-7,38 (d, 1H), 7,09-7,14 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 1,48 (s, 6H)

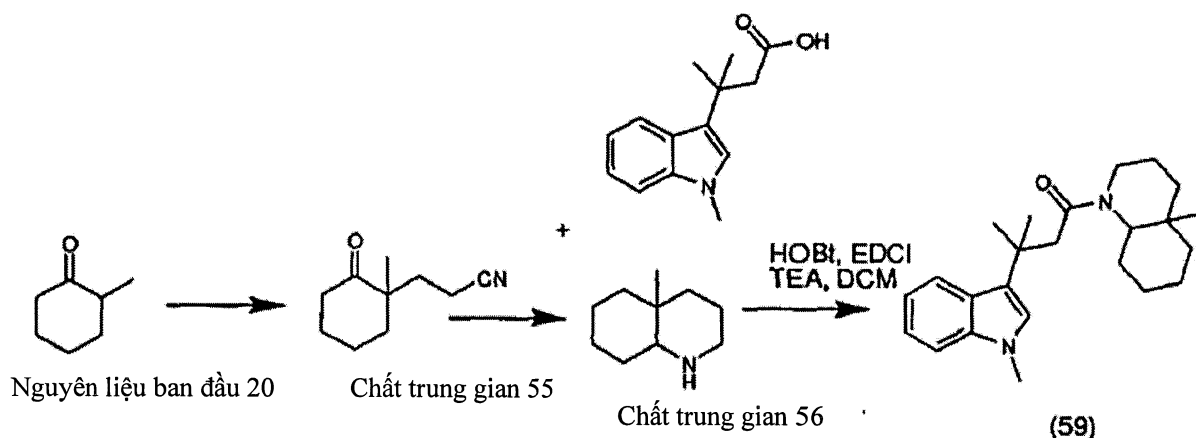
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (58): Hợp chất có công thức (58) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (58). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,74 (d, 1H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,11-7,16 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,34-4,53 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,07-3,29 (.,2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,27-2,39 (m, 4H), 1,54-1,56 (d, 6H), 1,38-1,43 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,09 (m, 2H), 0,37-0,65 (m, 2H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 92,52%.

Ví dụ 59: 3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (59)



(59)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-37



Tổng hợp 3-(1-metyl-2-oxocyclohexyl)propanitril (chất trung gian 55):

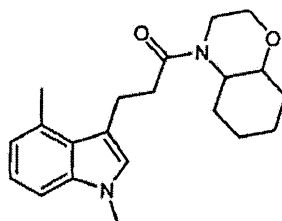
Triton-B (40% dung dịch chứa Binzyl trimetylamoni hydroxit) (20,5ml, 49,0mmol) được bổ sung trong 10ml DMF nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu -20 (5g, 44,6mmol) trong 15ml DMF ở 0°C trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Acrylonitril (2,6g, 49,0mmol) trong 15ml DMF được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng hexan:etyl axetat làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 55 (975mg).

Quy trình tổng hợp 4a-metylđecaquinolin (chất trung gian 56):

Dung dịch chứa chất trung gian 55 (500mg, 3,0261mmol) trong 25ml metanol được bổ sung vào Pd/C 10% (100mg, 20% trọng lượng) trong khí quyển N₂. N₂ khí được sục vào trong thời gian 5 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được giữ trong khí quyển hydro ở 60psi (414KPa) trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng, chất xúc tác được lọc và dung môi được cô để tạo ra chất trung gian 56 (287mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (59): Hợp chất có công thức (59) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (59). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,73 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,75-6,76 (m, 1H), 4,10-4,40 (m, 1H), 3,63-3,64 (d, 3H), 2,62-3,00 (m, 5H), 1,64-1,66 (m, 3H), 1,52-1,55 (m, 6H), 0,62-1,46 (m, 11H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,39%.

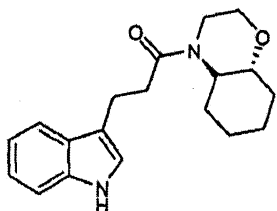
Ví dụ 60: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (60)



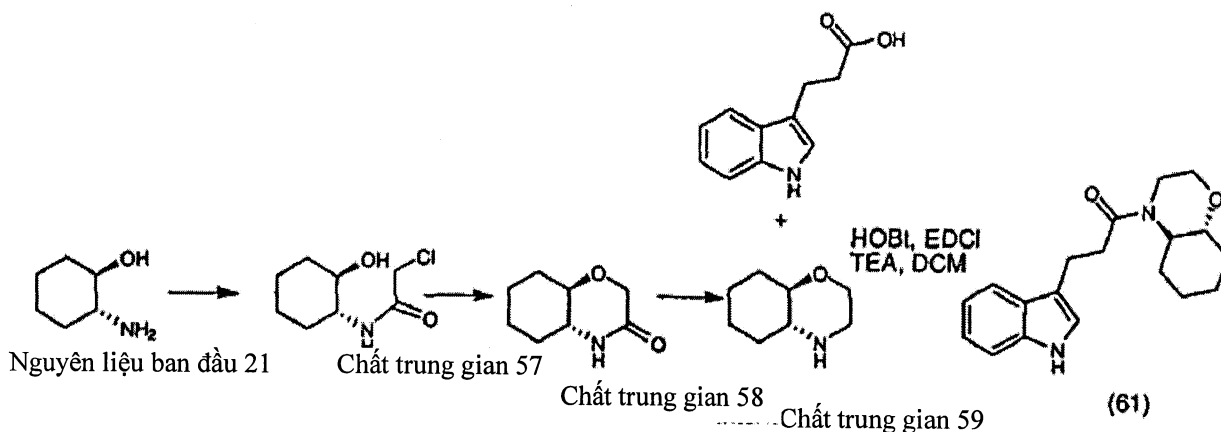
(60)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (60): Hợp chất có công thức (60) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (60). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6,99-7,05 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 4,16-4,34 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 1H), 3,63-3,64 (d, 3H), 3,16-3,43 (m, 5H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,47- 2,73 (m, 4H), 0,90-1,90 (m, 9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,03%.

Ví dụ 61: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-[(trans-4*a*,8*a*)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on (61)



Sơ đồ quy trình tổng hợp-38



Quy trình tổng hợp 2-clo-*N*-[trans-(1,2)-2-hydroxyxyclohexyl]axetamit (chất trung gian 57):

Nguyên liệu ban đầu (1g, 6,6mmol) được tạo huyền phù trong DCM (10ml) và trietylamin (1,94ml, 13,9mmol) được bổ sung vào ở -10°C . Cloaxetyl clorua (0,53ml, 6,6mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat đặc và chiết bằng 5 phần trăm IPA trong etyl axetat, và cô để tạo ra chất trung gian 57 (570mg) ở dạng dầu màu nâu.

Quy trình tổng hợp (trans-4a,8a)-hexahydro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (chất trung gian 58):

Natri hydrua (60 phần trăm trong dầu khoáng) (131mg, 3,2714mmol) được bổ sung một cách cẩn thận vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 57 (570mg, 2,974mmol) trong THF (10ml) ở 0°C trong khí quyển N_2 và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng DCM và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel sắc ký rửa giải bằng DCM:MeOH tạo ra chất trung gian 58 (300mg).

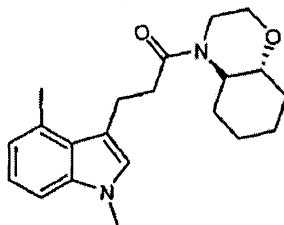
Quy trình tổng hợp (trans-4a,8a)-octahydro-2*H*-1,4-benzoxazin (chất trung gian 59):

Chất trung gian 58 (250mg, 1,6114mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ

sung từ từ vào huyền phù chứa lithi nhôm hydrua (153mg, 4,0286mmol) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 15% dung dịch natri hydroxit và các chất rắn không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Lớp nước được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra chất trung gian 59 (170mg) ở dạng dầu màu nâu nhạt.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (61): Hợp chất có công thức (61) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (61). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,67-3,73 (m, 3H), 3,32-3,44 (m, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,45-2,66 (m, 4H), 2,15 (s, 1H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 313,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,77%.

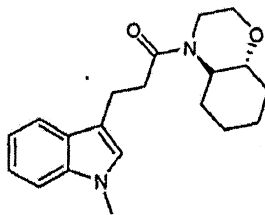
Ví dụ 62: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[(trans-4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on (62)



(62)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (62): Hợp chất có công thức (62) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu nhận. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,99-7,06 (m, 2H), 6,75-6,77 (d, 2H), 3,68-3,86 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 2H), 1,05-2,14 (m, 8H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,06%.

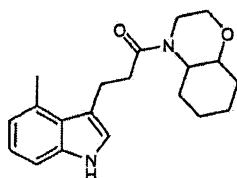
Ví dụ 63: 3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[(trans-4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on (63)



(63)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (63): Hợp chất có công thức (63) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (63). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,51-7,53 (d, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,22-3,48 (m, 4H), 3,03-3,08 (t, 2H), 2,51-2,69 (m, 2H), 1,05-2,12 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,13%.

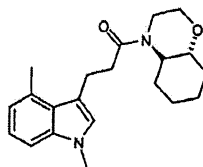
Ví dụ 64: 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (64)



(64)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (64): Hợp chất có công thức (64) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (64). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,90-7,02 (m, 2H), 6,76-6,80 (t, 1H), 4,11-4,35 (m, 1H), 3,66-3,87 (m, 1H), 3,13-3,49 (m, 5H), 2,47-2,99 (m, 6H), 0,91-1,97 (m, 8H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,86%.

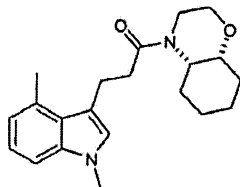
Ví dụ 65: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[trans-(4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on (Pic-1) (65)



(65)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (65) (Pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (60) được tách theo phương pháp cột đảo pha sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (65) (Pic-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6,99-7,06 (m, 2H), 6,75-6,77 (d, 2H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,08-3,35 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,45-2,61 (m, 2H), 1,05-2,14 (m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 341,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,63% % (cột: Zorbax eclipse XDB-C18, thời gian lưu = 15,84 phút, pha động: gradien 0,01%TFA:MeCN).

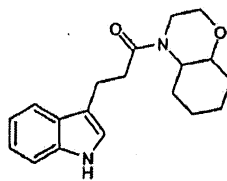
Ví dụ 66: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[cis-(4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on Pic-2 (66)



(66)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (66) (Pic-2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (60) được tách theo phương pháp cột đảo pha sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (66) (Pic-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6,98-7,06 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 4,16-4,34 (m, 1H), 3,69-3,87 (m, 1H), 3,63 (d, 3H), 3,07-3,43 (m, 5H), 2,81-2,97 (m, 1H), 2,43-2,73 (m, 5H), 0,91-1,94 (m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 341,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,84% (cột: Zorbax eclipse XDB-C18, thời gian lưu = 16,19 phút, pha động: gradien 0,01%TFA:MeCN).

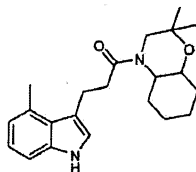
Ví dụ 67: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (67)



(67)

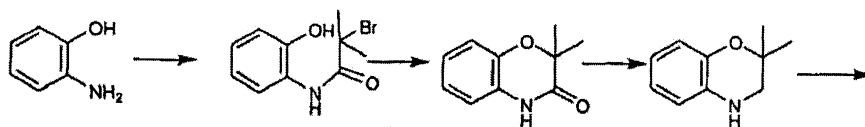
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (67): Hợp chất có công thức (67) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (66). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,02 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,13-4,32 (m, 1H), 3,61-3,84 (m, 1H), 3,03-3,47 (m, 5H), 2,47-2,93 (m, 3H), 0,94-2,12 (m, 8). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 313,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,01%.

Ví dụ 68: 1-(2,2-đimetyloctahydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-3-(4-metyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on (68)

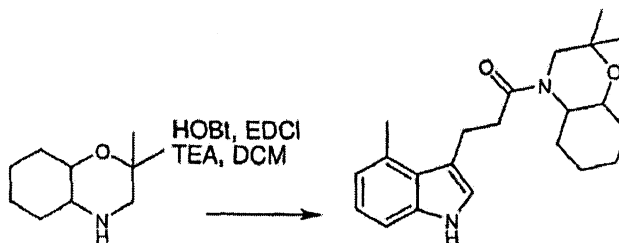


(68)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-39



Nguyên liệu ban đầu 22 Chất trung gian 60 Chất trung gian 61 Chất trung gian 62



Chất trung gian 63

(68)

Quy trình tổng hợp 2-bromo-*N*-(2-hydroxyphenyl)-2-metylpropanamit (chất trung gian 60):

Chất trung gian 60 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 57 (sơ đồ 38).

Quy trình tổng hợp 2,2-đimetyl-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (chất trung gian 61):

Chất trung gian 61 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 58 (sơ đồ 38).

Quy trình tổng hợp 2,2-đimetyl-3,4-đihydro-2*H*-1,4-benzoxazin (chất trung gian 62):

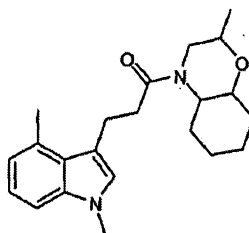
Chất trung gian 62 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 29 (sơ đồ 22).

Quy trình tổng hợp 2,2-đimetyloctahydro-2*H*-1,4-benzoxazin (chất trung gian 63):

Chất trung gian 63 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 30 (sơ đồ 22).

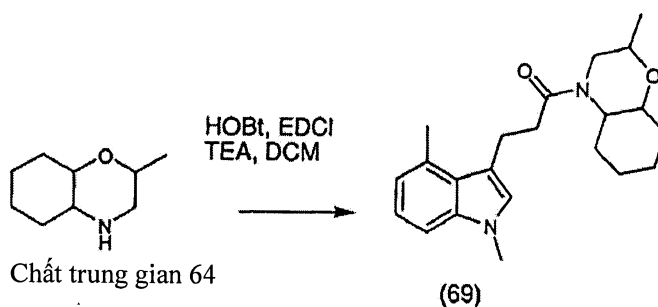
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (68): Hợp chất có công thức (68) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (68). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,10-7,13 (d, 1H), 6,91-7,02 (m, 2H), 6,76-6,81 (m, 1H), 4,04-4,40 (m, 1H), 3,39-3,80 (m, 1H), 2,96-3,31 (m, 4H), 2,51-2,81 (m, 6H), 1,65-1,93 (m, 3H), 1,04-1,41 (m, 10H). LC-MS (M+H)⁺ = 355,22; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,97%.

Ví dụ 69: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (69)



(69)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-40

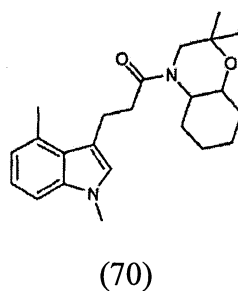


Quy trình tổng hợp chất trung gian 64 (2-metyloctahydro-2H-1,4-benzoxazin):

Chất trung gian 64 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 63 (sơ đồ 39).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (69): Hợp chất có công thức (69) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (69). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,99-7,06 (m, 2H), 6,77-6,77 (d, 2H), 3,86-4,31 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29-3,44 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 3H), 3,04-3,12 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42-2,61 (m, 2H), 1,80-2,24 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 3H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,11-1,13 (d, 1H), 1,01-1,07 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 355,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,0%.

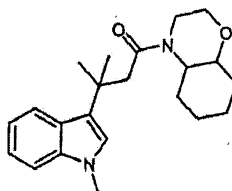
Ví dụ 70: 3-(1,4-đimetyl-1H-indol-3-yl)-1-(2,2-đimetyloctahydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (70)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (70): Hợp chất có công thức (70) được tổng hợp theo quy trình used để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp

chất có công thức (70). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,99-7,06 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 4,03-4,39 (m, 1H), 3,62-3,63 (d, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,95-3,29 (m, 4H), 2,47-2,80 (m, 5H), 0,99-1,93 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,90%.

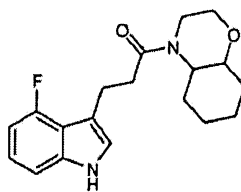
Ví dụ 71: 3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)butan-1-on (71)



(71)

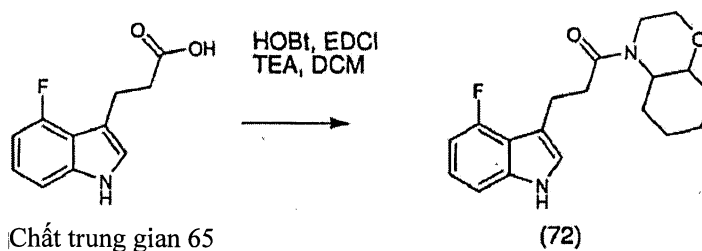
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (71): Hợp chất có công thức (71) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (71). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,79 (m, 1H), 7,35-7,40 (t, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,50 (m, 3H), 2,00-3,40 (m, 5H), 0,83-1,70 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,82%.

Ví dụ 72: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (72)



(72)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-41

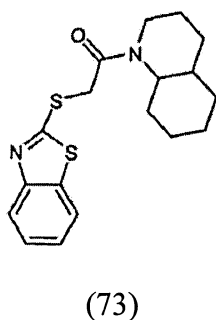


Tổng hợp axit 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 65):

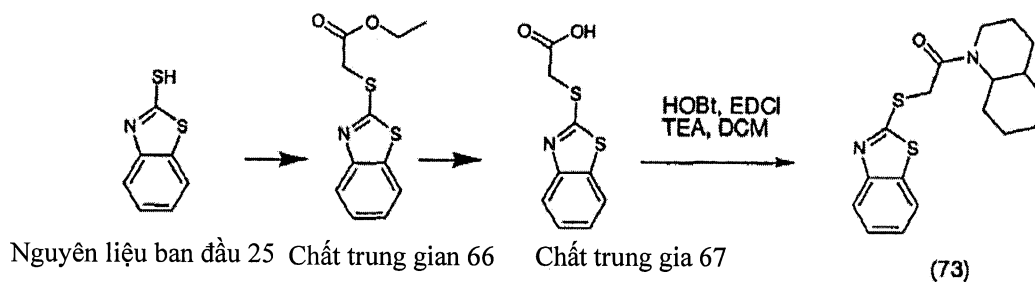
Chất trung gian 65 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 28 (sơ đồ 21).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (72): Hợp chất có công thức (72) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (72). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 8,12 (s, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,64-6,74 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,66-3,85 (m, 1H), 3,12-3,43 (m, 4H), 2,65-2,97 (m, 3H), 1,18-2,10 (m, 9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 331,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,15%.

Ví dụ 73: 2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (73)



Sơ đồ quy trình tổng hợp-42



Quy trình tổng hợp etyl (1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)axetat (chất trung gian 66):

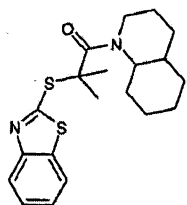
10ml dimethylformamit được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính. Tiếp theo là kali cacbonat (2,477g, 17,925mmol) được bổ sung vào nguyên liệu ban đầu 25 này (1,0g, 5,979mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, etylbromoaxetat (1,997g, 11,958mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô. Chất thô thu được được đưa vào etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (100ml X 3), nước muối (100ml) và cô để tạo ra chất trung gian 66 (2,6g).

Quy trình tổng hợp axit (1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)axetic (chất trung gian 67):

15ml tetrahydrofuran, 0,5ml nước, 0,5ml metanol được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính. Tiếp theo, lithi hydroxit (738,9mg, 30,788mmol) được bổ sung vào chất trung gian 66 này (2,6g, 10,262mmol) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 10ml nước và rửa bằng 20ml diclo metan DCM (2 X 10ml). Tiếp đó, lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH =2), và các chất rắn thu được được lọc và làm khô để tạo ra chất trung gian 67 (1,17g).

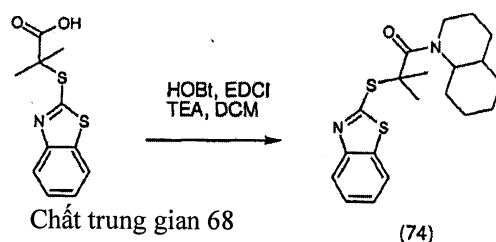
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (73): Hợp chất có công thức (73) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (73). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,73 (m, 1H), 7,58-7,60 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,11-7,16 (t, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 1H), 2,47-3,05 (m, 1H), 1,56-1,77 (m, 5H), 1,42 (s, 2H), 1,14-1,33 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 347,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,01%.

Ví dụ 74: 2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-2-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (74)



(74)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-43

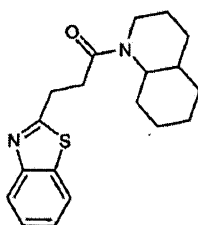


Quy trình tổng hợp axit 2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylpropanoic (chất trung gian 68):

Chất trung gian 68 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 67 (sơ đồ 42).

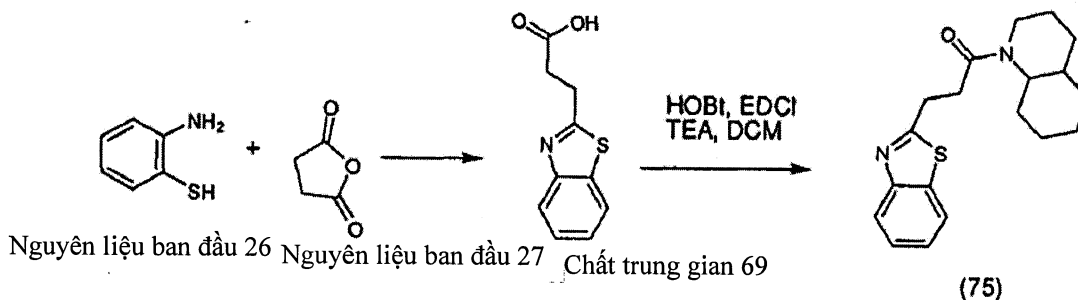
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (74): Hợp chất có công thức (74) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức 1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (77). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 2H), 2,69-3,05 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 12H), 1,42-1,45 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 375,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,48%.

Ví dụ 75: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (75)



(75)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-44

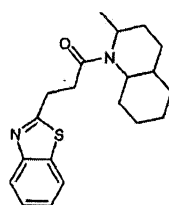


Quy trình tổng hợp axit 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanoic (chất trung gian 69):

Nguyên liệu ban đầu 27 (3,97mmol) trong benzen được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa nguyên liệu ban đầu 26 (3,97mmol) trong benzen. Dung dịch thu được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng dung dịch natri hydroxit 10%. Lớp nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl đặc (3ml) ở 0°C. chất rắn tạo ra được lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được chất trung gian 69 (660mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (75): Hợp chất có công thức (75) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (75). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,93-7,97 (m, 1H), 7,81-7,84 (d, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 4,49-4,67 (m, 1H), 3,65-3,83 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 2,61-3,10 (m, 3H), 1,71-1,78 (m, 6H), 1,30-1,42 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,13%.

Ví dụ 76: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (76)

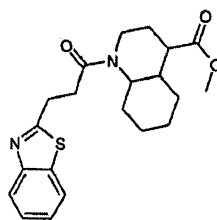


(76)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (76): Hợp chất có công thức (76) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (76). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,34-7,39 (t, 1H), 7,24-7,29 (t, 1H), 4,45-4,70 (m, 1H), 3,67-4,08 (m, 1H), 3,40-3,45 (t, 2H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 9H), 1,20-1,23 (d, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,24%.

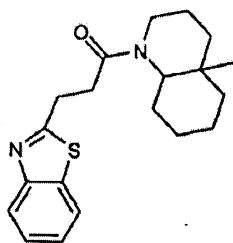
Ví dụ 77: metyl 1-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylat (80)



(77)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (77): Hợp chất có công thức (77) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (77). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,35-7,39 (t, 1H), 7,25-7,30 (t, 1H), 3,86-4,32 (m, 1H), 3,61 (d, 3H), 3,39-3,44 (t, 2H), 2,55-3,01 (m, 2H), 0,90-2,24 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 387,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,28%.

Ví dụ 78: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (78)

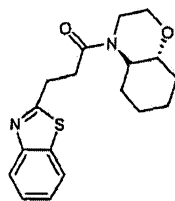


(78)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (78): Hợp chất có công thức (78) được

tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (78). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,74-7,77 (d, 1H), 7,34-7,39 (t, 1H), 7,24-7,29 (t, 1H), 4,23-4,50 (m, 1H), 3,31-3,64 (m, 3H), 2,54-3,09 (m, 3H), 0,84-1,96 (m, 15H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,13%.

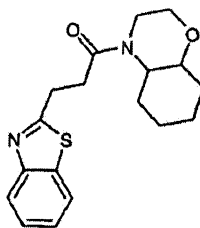
Ví dụ 79: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-[trans-(4a,8a)-octahydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl]propan-1-on (79)



(79)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (79): Hợp chất có công thức (79) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (79). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,35-7,39 (t, 1H), 7,25-7,30 (t, 1H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,39-3,55 (m, 5H), 2,78-2,96 (m, 2H), 1,18-2,22 (m, 9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 331,22$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,52%.

Ví dụ 80: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (80)

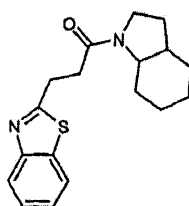


(80)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (80): Hợp chất có công thức (80) được

tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (80). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 4,11-4,31 (m, 1H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,31-3,57 (m, 5H), 2,68-3,04 (m, 2H), 1,66-2,24 (m, 6H), 1,32-1,44 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 331,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,03%.

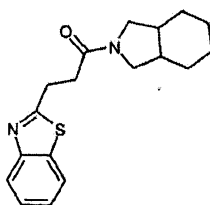
Ví dụ 81: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydro-1*H*-indol-1-yl)propan-1-on (81)



(81)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (81): Hợp chất có công thức (81) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (81). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,89-7,91 (d, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,36-7,41 (t, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 3,64-4,03 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 3H), 2,71-2,97 (m, 2H), 0,95-2,24 (m, 12H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,99%.

Ví dụ 82: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydro-2*H*-isoindol-2-yl)propan-1-on (82)

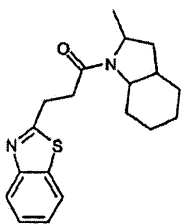


(82)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (82): Hợp chất có công thức (82) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (82). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,91-7,94 (d, 1H), 7,75-7,78 (d, 1H), 7,37-7,42 (t, 1H), 7,27-7,32 (t, 1H), 3,22-3,47 (m, 6H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,30-1,40 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,47%.

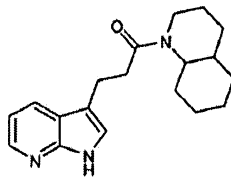
Ví dụ 83: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(2-metyloctahydro-1H-indol-1-yl)propan-1-on (83)



(83)

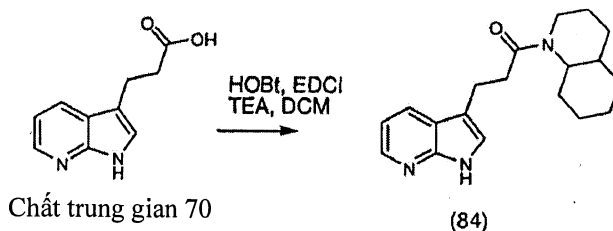
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (83): Hợp chất có công thức (83) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (83). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,87-7,90 (d, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H), 7,35-7,40 (t, 1H), 7,25-7,30 (t, 1H), 3,86-4,13 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,34-3,52 (m, 2H), 2,68-2,97 (m, 2H), 1,80-2,14 (m, 4H), 1,00-1,67 (m, 10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,23%.

Ví dụ 84: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)propan-1-one (84)



(84)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-45

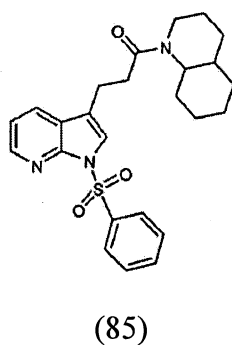


Tổng hợp axit 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propanoic (chất trung gian 70):

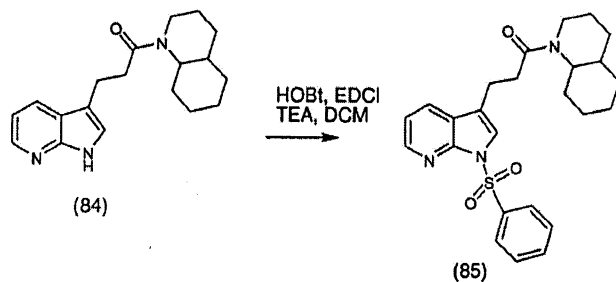
Chất trung gian 70 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 9 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (84): Hợp chất có công thức (84) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (84). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9,77-9,80 (d, 1H), 8,29-8,30 (d, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 4,50-4,68 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 2H), 2,56-2,95 (m, 4H), 1,25-1,87 (m, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 312,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,95%.

Ví dụ 85: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-[1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]propan-1-on (85)

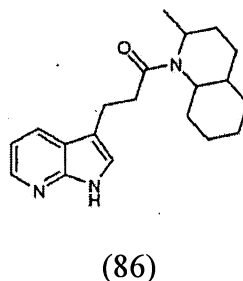


Sơ đồ quy trình tổng hợp-46



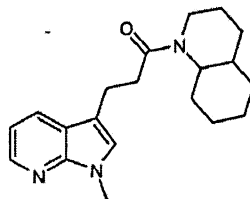
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (85): Hợp chất có công thức (85) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (51) (sơ đồ 34). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (85). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,34-8,36 (t, 1H), 8,09-8,13 (t, 2H), 7,78-7,81 (d, 1H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,08-7,14 (m, 1H), 4,42-4,59 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,47-2,75 (m, 3H), 1,25-1,74 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 452,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,87%.

Ví dụ 86: 1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-on (86)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (86): Hợp chất có công thức (86) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (86). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,48 (s, 1H), 8,21-8,23 (d, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 4,46-4,70 (m, 1H), 3,47-3,90 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,49-2,77 (m, 2H), 1,07-1,86 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 326,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,13%.

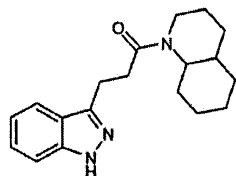
Ví dụ 87: 3-(1-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (87)



(87)

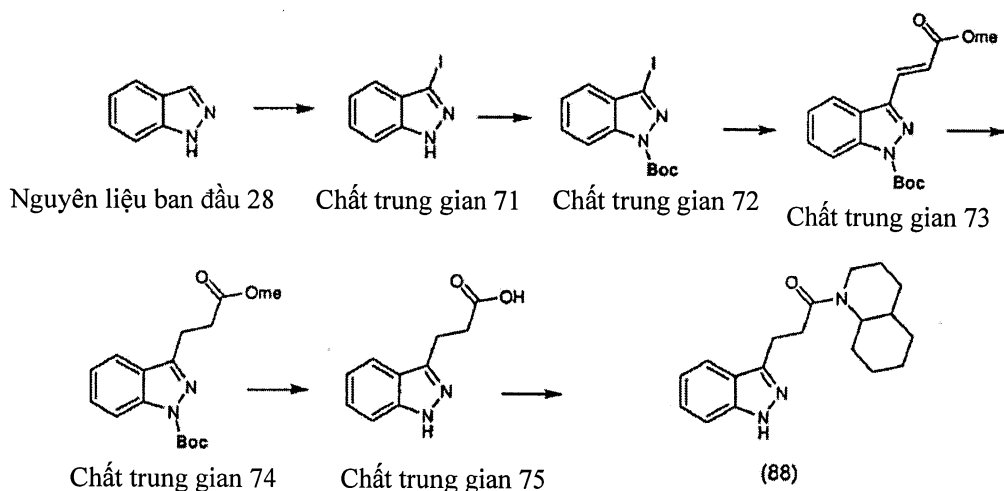
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (87): Hợp chất có công thức (87) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (87). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 4,43-4,61 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,38-3,62 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 2H), 2,45-2,92 (m, 4H), 1,18-1,66 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 326,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,68%.

Ví dụ 88: 3-(1*H*-indazol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (88)



(88)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-47



Quy trình tổng hợp 3-iodo-1*H*-indazol (chất trung gian 71):

Nguyên liệu ban đầu 28 (42mmol) trong DMF (50ml) được làm lạnh đến 0°C. Tiếp đó, kali hydroxit (84,6mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung iot (42mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước đá lạnh và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và làm bay hơi để tạo ra chất trung gian 71 (8g, chất rắn màu vàng nhạt).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 3-iodo-1*H*-indazol-1-carboxylat (chất trung gian 72):

DMAP (16,37mmol) được bổ sung vào chất trung gian 71 (39mmol) trong axetonitril (50ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C. BOC anhydrit (39,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã lạnh. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và làm bay hơi để thu được chất trung gian 72 (7g, chất rắn màu vàng nhạt).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 3-[(1*E*)-3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1*H*-indazol-1-carboxylat (chất trung gian 73):

Chất trung gian 72 (5,8mmol) được bổ sung vào trietylamin (3ml) mà methyl acrylat (5,8mmol) được bổ sung tiếp vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được sục argon trong thời gian 10 phút. Pd (II) axetat (0,5mmol) và tri-*o*-tolyl phosphin (0,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Phản ứng được thực hiện trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat (250ml) và rửa bằng NaHCO₃ (50ml) và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và thu được sản phẩm thô bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng silicagel cột bằng cách sử dụng Hexan và Etyl axetat làm chất rửa giải, để thu được chất trung gian 73 (500mg, chất lỏng màu vàng nhạt). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8,24-8,27 (d, 1H), 8,13-8,16 (d, 1H), 7,85-7,90 (d, 1H), 7,65-7,71 (t, 1H), 7,45-7,50 (t, 1H), 6,96-7,02 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,67 (s, 9H).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 3-(3-etoxy-3-oxopropyl)-1*H*-indazol-1-carboxylat (chất trung gian 74):

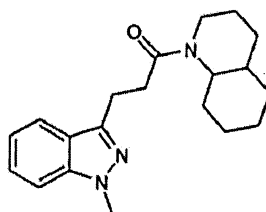
Chất trung gian 73 (1,58mmol) được hòa tan trong EtOAc (10ml) được đưa vào bình lắc Par. 10% Pd-C (20% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong khí quyển hydro (50 psi (345KPa)) trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô tiếp để tạo ra chất trung gian 74 (200mg, chất lỏng màu vàng nhạt), ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,99-8,02 (d, 1H), 7,62-7,65 (d, 1H), 7,44-7,47 (t, 1H), 7,21-7,26 (t, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21-3,26 (t, 2H), 2,84-2,89 (t, 2H), 1,65 (s, 9H).

Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-indazol-3-yl) propanoic (chất trung gian 75):

Chất trung gian 74 (0,6mmol) được bổ sung vào dung môi (tỷ lệ ngang bằng giữa các dung môi THF (2ml) và MeOH (2ml)) mà dung dịch LiOH (3,4mmol) trong 1ml nước được bổ sung tiếp vào đó. Phản ứng được thực hiện trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô, và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH =2). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 khan, và làm bay hơi để thu được chất trung gian 75 (100mg, chất lỏng màu vàng nhạt).

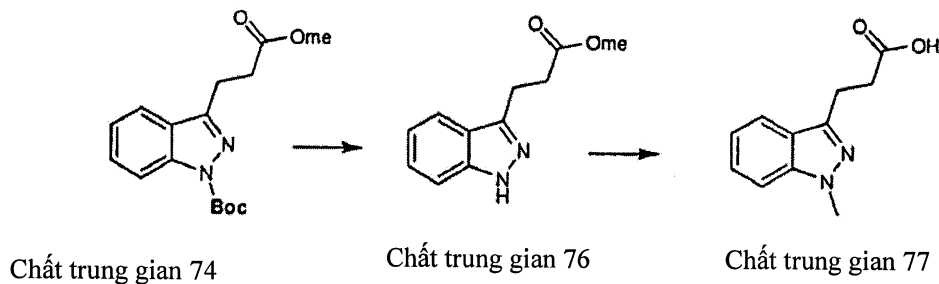
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (88): Hợp chất có công thức (88) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (88). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,74 (d, 1H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,42-4,61 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,10-3,35 (m, 3H), 2,22-3,00 (m, 3H), 1,56-1,67 (m, 12H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 312,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 90,23%.

Ví dụ 89: 3-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (89)



(89)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-48



Quy trình tổng hợp ethyl 3-(1H-indazol-3-yl)propanoat (chất trung gian 76):

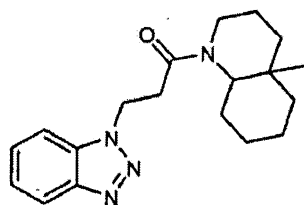
Chất trung gian 74 (1,7mmol) trong DCM (5ml) được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo bổ sung TFA (5,1mmol) vào. Phản ứng được thực hiện trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và pha loãng bằng ethyl axetat (50ml). Rửa tiếp bằng dung dịch NaHCO₃ (20ml), lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và làm bay hơi để thu được chất trung gian 76 (250mg, chất lỏng màu vàng nhạt).

Quy trình tổng hợp axit 3-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)propanoic (chất trung gian 77):

Chất trung gian 76 (1,2mmol) được bổ sung vào THF khan (5ml) và làm lạnh đến 0°C. Tiếp đó, NaH (2,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau 15 phút, MeI (1,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được thực hiện trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và làm bay hơi để thu được chất trung gian 77 (100mg, chất lỏng màu vàng nhạt).

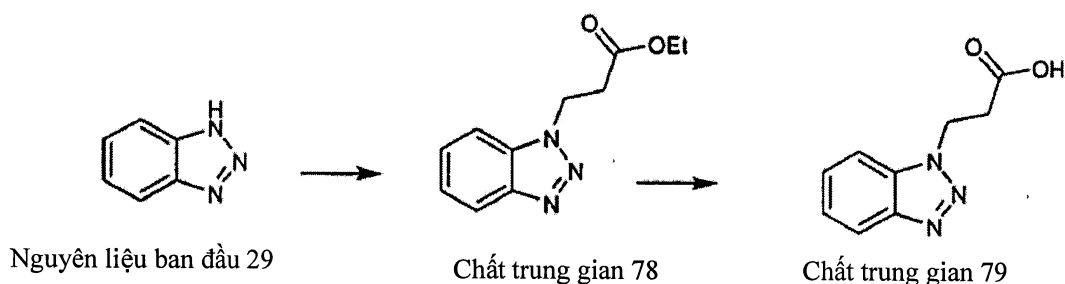
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (89): Hợp chất có công thức (89) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (89). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,64-7,67 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 3,93-3,95 (d, 3H), 3,57-3,70 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,42-2,93 (m, 3H), 1,21-1,68 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 326,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,80%.

Ví dụ 90: 3-(1H-benzotriazol-1-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (90)



(90)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-49



Quy trình tổng hợp ethyl 3-(1H-benzotriazol-1-yl)propanoat (chất trung gian 78):

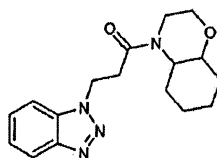
Nguyên liệu ban đầu 29 (4,1mmol) trong THF khan (5ml) được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo bổ sung NaH (6,0mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ dần dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được cho phản ứng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt ethyl 3-bromopropanoat (4,6mmol) trong THF (2,5ml) vào. Phản ứng được thực hiện trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá lạnh và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và cô để thu được chất trung gian 78 (70mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,98-8,01 (1H, d), 7,55-7,58 (d, 1H), 7,41-7,46 (t, 1H), 7,28-7,33 (t, 1H), 4,82-4,87 (t, 2H), 4,00-4,07 (t, 2H), 3,00-3,05 (t, 2H), 1,08-1,1 (t, 3H).

Quy trình tổng hợp axit 3-(1H-benzotriazol-1-yl)propanoic (chất trung gian 79):

Ở 0°C, dung dịch nước LiOH (1,5mmol) (1ml) được bổ sung vào chất trung gian 78 trong dung môi THF:MeOH (theo tỷ lệ 1:1, 3ml mỗi dung môi). Phản ứng được thực hiện trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô, được axit hóa tiếp bằng dung dịch HCl 1N (độ pH =2). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất trung gian 79 (60mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,29-8,00 (4H, m), 4,82-4,87 (t, 2H), 3,09-3,14 (t, 2H).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (90): Hợp chất có công thức (90) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (90). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,96-7,99 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 4,88-4,94 (m, 2H), 4,10-4,50 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,40-3,20 (m, 3H), 0,70-1,94 (m, 15H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,10%.

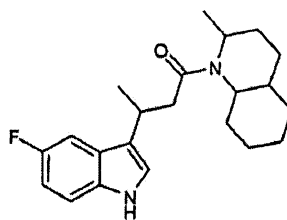
Ví dụ 91: 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)propan-1-on (91)



(91)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (91): Hợp chất có công thức (91) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (91). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,96-7,99 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,41-7,46 (t, 1H), 7,27-7,33 (t, 1H), 4,89-4,94 (m, 2H), 3,77-4,11 (m, 2H), 2,90-3,31 (m, 5H), 1,18-1,88 (m, 9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 92,32%.

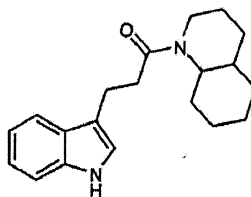
Ví dụ 92: 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(2-metyloctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (92)



(92)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (92): Hợp chất có công thức (92) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (92). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,40-4,70 (m, 1H), 2,61-3,58 (m, 5H), 1,59 (m, 9H), 1,35-1,43 (t, 6H), 1,02 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 82,80%.

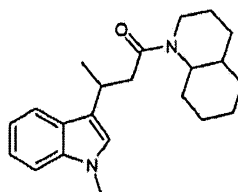
Ví dụ 93: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (93)



(93)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (93): Hợp chất có công thức (93) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (93). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,75 (s, 1H), 7,48-7,52 (t, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93-7,07 (m, 2H), 4,29-4,48 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 2,43-2,96 (m, 5H), 1,23-1,70 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 311,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,67%.

Ví dụ 94: 3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (94)

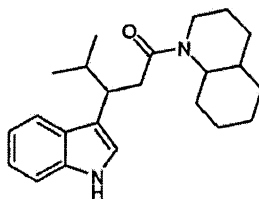


(94)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (94): Hợp chất có công thức (94) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26).

Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (94). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,10-7,28 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,78-6,80 (d, 1H), 4,43-4,60 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,51-3,59 (m, 2H), 2,37-2,87 (m, 3H), 0,90-1,63 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,90%.

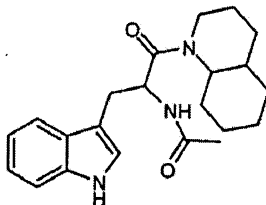
Ví dụ 95: 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)pentan-1-on (95)



(95)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (95): Hợp chất có công thức (95) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (95). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,51-8,55 (d, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,32-4,47 (m, 1H), 3,35-3,65 (m, 1H), 3,02-3,20 (m, 1H), 2,28-2,92 (m, 3H), 0,78-1,99 (m, 20H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,81%.

Ví dụ 96: *N*-[3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)-1-oxopropan-2-yl]-axetamit (96)

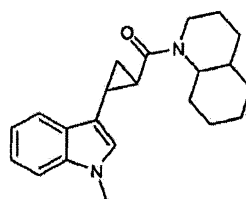


(96)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (96): Hợp chất có công thức (96) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 1).

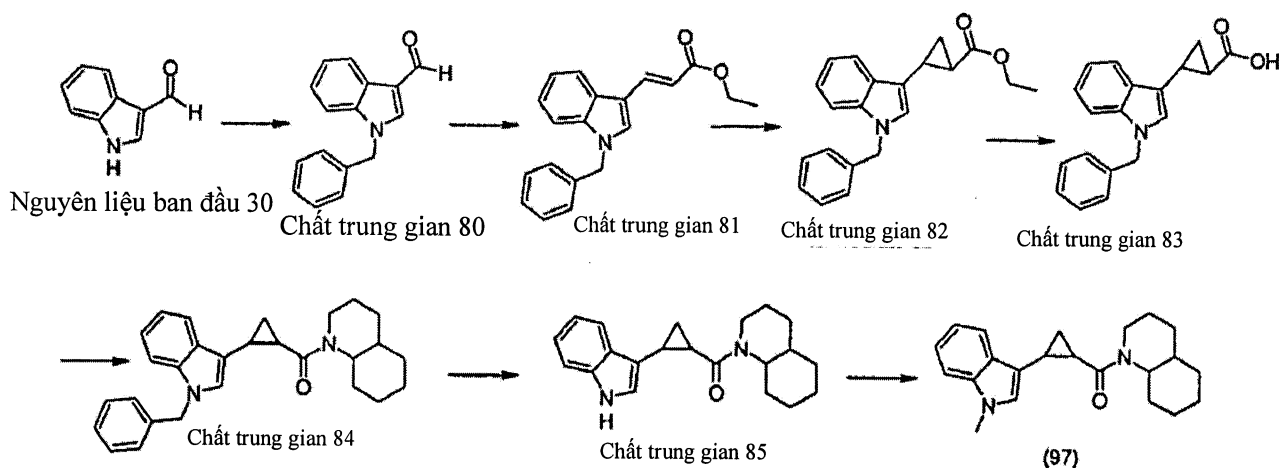
Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (96). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,78-10,85 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 6,97-7,11 (m, 3H), 5,06 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 3H), 0,96-1,83 (m, 17H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 368,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,46%.

Ví dụ 97: [2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)xyclopropyl] (octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)m-
etanon (97)



(97)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-50



Quy trình tổng hợp 1-benzyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (chất trung gian 80):

40ml THF được nạp vào bình đáy tròn 3 cỡ loại dung tích 250ml. NaH (1,24g, 31,0mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung nguyên liệu ban đầu 30 (3g, 20,6mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, benzyl bromua (2,7ml, 22,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá và chiết bằng etylaxetat và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký

trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 80 (4,25g).

Tổng hợp ethyl (2*E*)-3-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoat (chất trung gian 81):

Chất trung gian 81 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 7 (sơ đồ 4). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được chất trung gian 81 (3,85g)

Tổng hợp ethyl 2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)xyclopropanecarboxylat chất trung gian 82):

40ml DMSO được nạp vào bình đáy tròn 3 cổ loại dung tích 250ml. TMSOI (2,7g, 12,6mmol), và sau đó KOH (55mg, 0,98mmol) được bổ sung vào chất trung gian 81 này (3,5g, 11,4mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)) hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng ethyl axetat, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 82 (655mg).

Tổng hợp axit 2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)xyclopropanecarboxylic (chất trung gian 83):

Chất trung gian 83 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 79 (sơ đồ 49).

Quy trình tổng hợp [2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)xyclopropyl](octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)metanon (chất trung gian 84):

Chất trung gian 84 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được chất trung gian 84 (275mg).

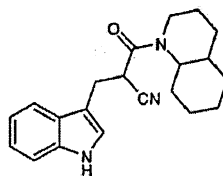
Quy trình tổng hợp [2-(1*H*-indol-3-yl)xyclopropyl](octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)-metanon (chất trung gian 85):

5ml DMSO được đưa vào bình đáy tròn một cổ loại dung tích 25ml. Tiếp theo, kali-*t*-butoxit (525mg, 4,66mmol) trong THF được bổ sung vào chất trung gian 84 này (275mg, 0,66mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn

hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước DM và dung dịch nước muối và cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được chất trung gian 85 (18mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (97): Hợp chất có công thức (97) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 77 (sơ đồ 48). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (97). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,58 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,65-6,78 (m, 1H), 4,41-4,66 (m, 1H), 3,84-4,06 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98-3,33 (m, 1H), 2,42-2,76 (m, 2H), 1,52-1,86 (m, 9H), 1,26-1,45 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 337,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,48%.

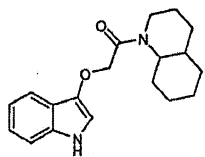
Ví dụ 98: 2-(1*H*-indol-3-ylmetyl)-3-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)-3-oxopropannitril (98)



(98)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (98): Hợp chất có công thức (98) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (98). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,09-7,13 (m, 3H), 4,36-4,59 (m, 1H), 3,82-4,03 (m, 1H), 3,26-3,48 (m, 3H), 2,51-2,85 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 11H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 336,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 92,84%.

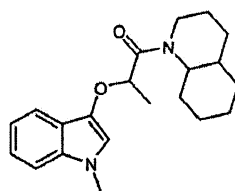
Ví dụ 99: 2-(1*H*-indol-3-yloxy)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)etanon (99)



(99)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (99): Hợp chất có công thức (99) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (99). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,58 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,09-7,14 (t, 1H), 6,98-7,03 (t, 1H), 6,76-6,77 (t, 1H), 4,57-4,72 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 1H), 3,82-4,02 (m, 1H), 2,54-3,07 (m, 1H), 1,26-1,78 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 313,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,80%.

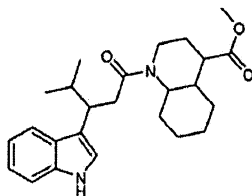
Ví dụ 100: 2-[(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)oxy]-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (100)



(100)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (100): Hợp chất có công thức (100) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (100). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,55 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 6,53-6,55 (t, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 4,08-4,58 (m, 2H), 3,58 (d, 3H), 2,47-2,95 (m, 1H), 1,18-1,68 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,96%.

Ví dụ 101: metyl 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metylpentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylat (101)

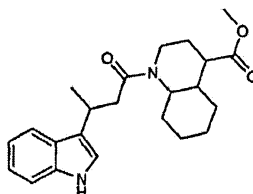


(101)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (101): Hợp chất có công thức (101)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (101). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,02 (s, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,06-7,11 (t, 1H), 6,97-7,04 (t, 1H), 6,91-6,92 (d, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,66-3,67 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,45-3,49 (d, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 2,24-2,28 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 1H), 1,07-1,78 (m, 11H), 0,93-0,96 (d, 3H), 0,77-0,80 (d, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,17%.

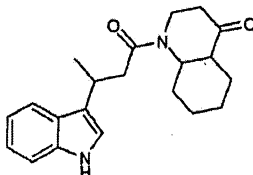
Ví dụ 102: metyl 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylat (102)



(102)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (102): Hợp chất có công thức (102) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (102). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,25-7,28 (d, 1H), 6,97-7,12 (m, 2H), 6,94-6,95 (d, 1H), 4,00-4,23 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 4H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,43-2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 0,95-2,01 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 383,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,38%.

Ví dụ 103: 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]octahydroquinolin-4(1*H*)-on (103)

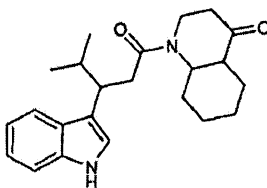


(103)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (103): Hợp chất có công thức (103)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (103). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,97-7,11 (m, 3H), 4,45-4,85 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 3H), 1,11-3,31 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 81,37%.

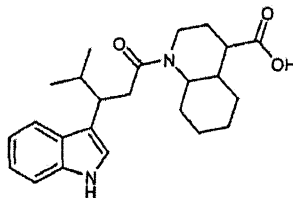
Ví dụ 104: 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentanoyl]octahydroquinolin-4(1*H*)-on (104)



(104)

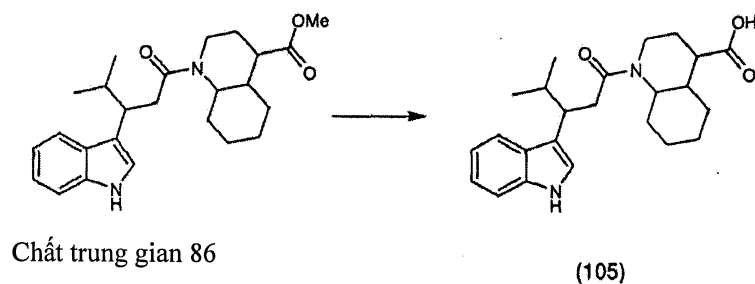
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (104): Hợp chất có công thức (104) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (104). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 3H), 4,44-4,84 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 1,94-2,98 (m, 15H), 1,06-1,08 (d, 3H), 1,00-1,01 (d, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,24%.

Ví dụ 105: axit 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (105)



(105)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-51

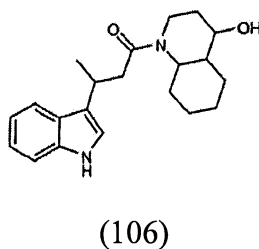


Tổng hợp methyl 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylat (chất trung gian 86):

Chất trung gian 86 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra (49) (sơ đồ 32).

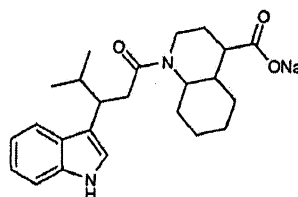
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (105): Hợp chất có công thức (105) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,97-8,00 (d, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H), 7,23-7,25 (d, 1H), 6,97-7,11 (m, 2H), 6,92-6,93 (d, 1H), 4,04-4,21 (m, 1H), 3,37-3,64 (m, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,63-2,90 (m, 2H), 1,34-2,28 (m, 14H), 0,94-0,96 (, 3H), 0,75-0,80 (d, 3H) LC-MS (M+H)⁺ = 397,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,21%.

Ví dụ 106: 1-(4-hydroxyoctahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (106)



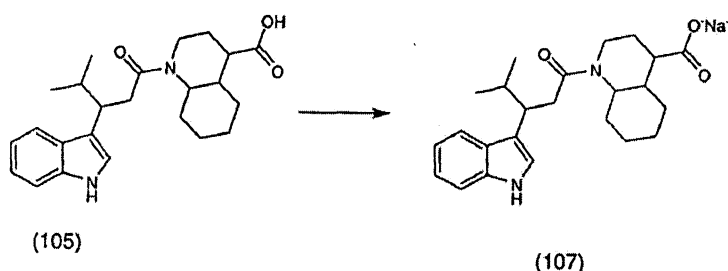
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (106): Hợp chất có công thức (106) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (106). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,60-7,62 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,89-4,51 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 2H), 1,53-2,76 (m, 13H), 1,36-1,40 (m, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 341,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 89,75%.

Ví dụ 107: muối natri của axit 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metylpentanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (107)



(107)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-52

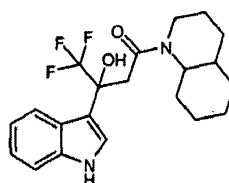


(105)

(107)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (107): MeOH và nước, NaHCO₃ (0,063mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa Hợp chất có công thức (105) (25mg, 0,063mmol) trong THF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô. Nguyên liệu thô thu được được nghiền cùng với ete để tạo ra Hợp chất có công thức (107) (24mg) ở dạng rắn màu trắng, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,90 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,165-3,21 (m, 4H), 2,64-2,67 (m, 2H), 1,40 đến 2,31 (m, 11H), 0,80-0,90 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 397,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 89,15%.

Ví dụ 108: 4,4,4-triflo-3-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (108)

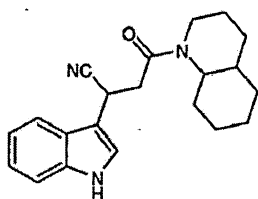


(108)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (108): Hợp chất có công thức (108)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (108). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,15 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 1H), 4,25-4,43 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 1H), 2,76-3,05 (m, 1H), 1,30-1,82 (m, 14H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 395,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,32%.

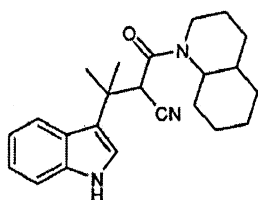
Ví dụ 109: 2-(1*H*-indol-3-yl)-4-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)-4-oxobutanitril (109)



(109)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (109): hợp chất có công thức 109) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (109). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,15 (s, 1H), 7,61-7,66 (t, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,40-4,62 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,48-3,13 (m, 3H), 1,30-1,84 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 336,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,95%.

Ví dụ 110: 3-(1*H*-indol-3-yl)-3-metyl-2-(octahydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)butannitril (110)

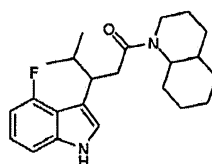


(110)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (110): Hợp chất có công thức (110)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (110). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 7,61-7,72 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,01-7,16 (m, 3H), 4,35-4,40 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,07-1,78 (m, 19H). LC-MS (M-H) $^+$ = 362,4; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,88%.

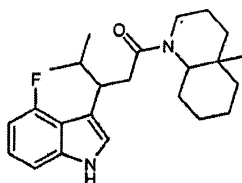
Ví dụ 111: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)pentan-1-on (111)



(111)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (111): Hợp chất có công thức (111) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (111). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,19-8,23 (d, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,73-6,81 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 1H), 3,59-3,79 (m, 1H), 3,00-3,30 (m, 1H), 2,60-2,96 (m, 2H), 2,10-2,45 (m, 1H), 1,00-1,48 (m, 14H), 0,75-0,88 (m, 6H). LC-MS (M+H) $^+$ = 371,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,54%.

Ví dụ 112: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)pentan-1-on (112)

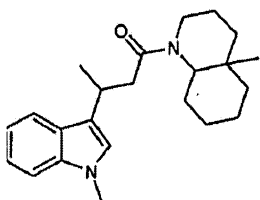


(112)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (112): Hợp chất có công thức (112) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ

2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (112). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,28-8,34 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 6,68-6,76 (m, 1H), 4,12-4,43 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,68-2,87 (m, 2H), 2,43-2,56 (m, 1H), 1,21-2,03 (m, 12H), 0,77-1,04 (m, 9H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 385,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,01%.

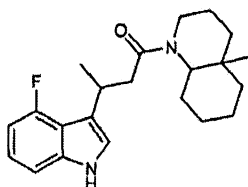
Ví dụ 113: 3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (113)



(113)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (113): Hợp chất có công thức (113) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (113). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,56-7,60 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,11-7,16 (t, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 3H), 3,53-3,62 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 4H), 2,49-2,59 (m, 2H), 1,52-2,15 (m, 10H), 1,34-1,42 (m, 6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 353,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,48%.

Ví dụ 114: 3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (114)

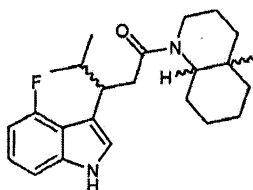


(114)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (114): Hợp chất có công thức (114)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được (114). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 4,20-4,48 (m, 1H), 3,38-3,65 (m, 2H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,37-2,59 (m, 1H), 1,14-1,97 (m, 16H), 0,76-0,79 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,46%.

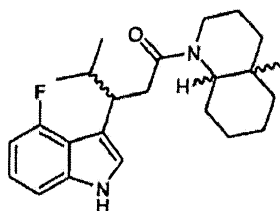
Ví dụ 115: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)pentan-1-on, pic-1) (115)



(115 pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (115) (Pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (112) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra Hợp chất có công thức (115) (pic 1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,31 (d, 1H), 7,02-7,05 (d, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62-6,68 (t, 1H), 4,05-4,36 (m, 1H), 3,17-3,57 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 1H), 1,58-2,63 (m, 13H), 0,69-0,96 (m, 9H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,3$; sắc ký lỏng cao áp độ tinh khiết: 99,62%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 16,97 phút; Pha động: MeCN:H₂O (6:4).

Ví dụ 116: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(4a-metyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)pentan-1-on pic-2) (116)

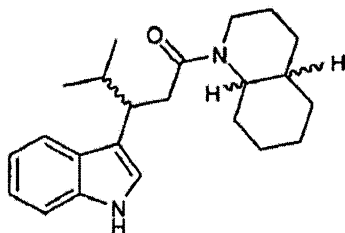


(116 pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (116) (Pic-2): hỗn hợp gồm các chất

đồng phân của hợp chất có công thức (112) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra Hợp chất có công thức (116) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,47 (s, 1H), 7,02-7,05 (d, 1H), 6,87-6,98 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60-6,88 (t, 1H), 4,04-4,37 (m, 1H), 3,24-3,60 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 2H), 1,58-2,46 (m, 13H), 0,69-0,96 (m, 9H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 385,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,53%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 17,70 phút; Pha động: MeCN:H₂O (6:4).

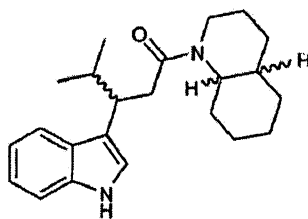
Ví dụ 117: 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)pentan-1-on (120)



(117 pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (117) (pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (95) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (117) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,91-6,93 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 1H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,04-3,22 (m, 1H), 2,52-2,86 (m, 1H), 2,33-2,37 (m, 2H), 1,08-2,28 (m, 14H), 0,90-1,00 (m, 6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 353,3; sắc ký lỏng cao áp độ tinh khiết: 97,76%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 18,77 phút; Pha động: MeCN: 0,01% TFA trong H₂O, thời gian chạy: 30 phút.

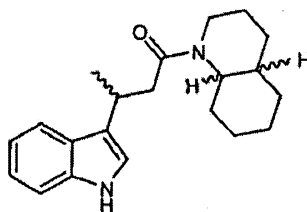
Ví dụ 118: 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)pentan-1-on (pic-2) (118)



(118 pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (118) (pic-2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (95) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (118) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,24-7,27 (d, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 6,92-6,94 (m, 1H), 4,31-4,46 (m, 1H), 3,34-3,64 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,67-2,87 (m, 2H), 2,03-2,41 (m, 1H), 1,08-2,28 (m, 14H), 0,91-0,94 (m, 6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 353,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp: 97,40%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 19,07 phút; Pha động: MeCN: 0,01% TFA trong H_2O , thời gian chạy: 30 phút.

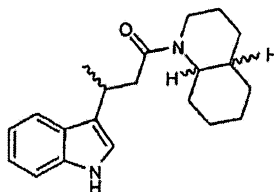
Ví dụ 119: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (pic-1) (119)



(119 pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (119) (Pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của Hợp chất có công thức (1) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (119) (pic-1). δ 7,92 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 1H), 2,30-2,55 (m, 2H), 0,78-1,67 (m, 17H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 325,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,59%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 13,37 phút; Pha động: MeCN: H_2O (50:50).

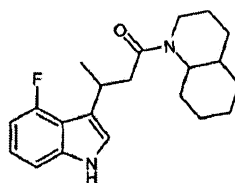
Ví dụ 120: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (pic-2) (120)



(120 pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (120) (pic-2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của Hợp chất có công thức (1) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (120) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,26-7,30 (d, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 6,94-6,95 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 2,43-2,89 (m, 3H), 0,79-1,64 (m, 17H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,57%. Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6X150mm, 5 μM ; thời gian lưu = 14,37 phút; Pha động: MeCN: H₂O (50:50).

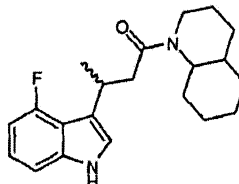
Ví dụ 121: 3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (121)



(121)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (121): Hợp chất có công thức (121) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (121). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,85-8,88 (d, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62-6,72 (m, 1H), 4,41-4,59 (m, 1H), 3,54-3,79 (m, 2H), 2,37-3,04 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 6H), 1,46-1,47 (m, 2H), 1,37 (s, 5H), 1,32-1,34 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,57%.

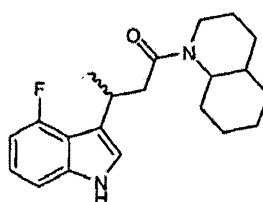
Ví dụ 122: 3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (pic-1) (122)



(122, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (122) (pic-1): Hợp chất có công thức (122) (pic-1) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (122) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,67-6,75 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 2,41-2,96 (m, 3H), 0,76-1,60 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,18%.

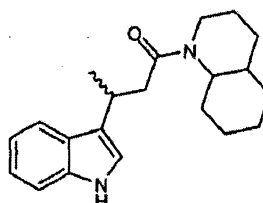
Ví dụ 123: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (pic-2) (123)



(123, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (123) (pic-2): Hợp chất có công thức (123) (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (123) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 6,93-6,94 (d, 1H), 6,65-6,75 (m, 1H), 4,40-4,59 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 2,41-2,96 (m, 3H), 0,76-1,60 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,41%.

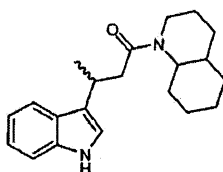
Ví dụ 124: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (pic-1) (124)



(124, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (124) (pic-1): Hợp chất có công thức (124) (pic-1) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (124) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,40-4,61 (m, 1H), 3,46-3,65 (m, 2H), 2,37-2,92 (m, 4H), 1,61-1,64 (m, 6H), 1,36-1,47 (m, 5H), 1,26-1,29 (m, 4H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,69%.

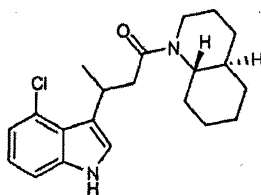
Ví dụ 125: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (pic-2) (125)



(125, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (125) (pic-2): Hợp chất có công thức (125) (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (125) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,40-4,61 (m, 1H), 3,46-3,64 (m, 2H), 2,42-2,97 (m, 4H), 1,64-1,91 (m, 6H), 1,41-1,47 (m, 5H), 1,36 (m, 4H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 325,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,79%.

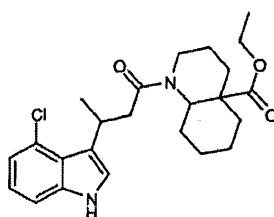
Ví dụ 126: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-[trans-(4a,8a)-octahydroquinolin-1(2*H*)-yl]butan-1-on (126)



(126)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (126): Hợp chất có công thức (126) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (126). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 3H), 3,68-4,16 (m, 1H), 2,98-3,22 (m, 2H), 2,25-2,85 (m, 1H), 0,65-1,85 (m, 18H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 359,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 84,27%.

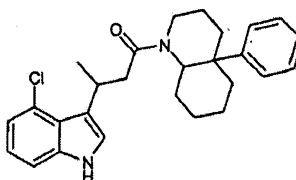
Ví dụ 127: Ethyl 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl] octahydroquinolin-4a(2H)-carboxylat (127)



(127)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (127): Hợp chất có công thức (127) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (127). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 6,99-7,02 (m, 4H), 3,99-4,10 (m, 5H), 2,66-3,08 (m, 2H), 1,74-2,50 (m, 13H), 1,33-1,36 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 431,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,82%.

Ví dụ 128: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(4a-phenyloctahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (128)

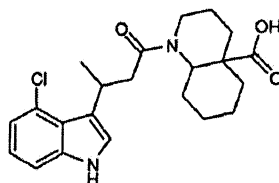


(128)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (128): Hợp chất có công thức (128)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (128). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,60-7,62 (d, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,98 (d, 3H), 3,80-4,21 (m, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,41-2,49 (m, 2H), 0,78-2,15 (m, 14H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,09%.

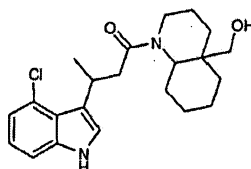
Ví dụ 129: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]octahydroquinolin-4a(2H)-carboxylic (129)



(129)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (129): Hợp chất có công thức (129) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (129). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,24 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 1,21-2,40 (m, 16H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,09%.

Ví dụ 130: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-[4a-(hydroxymetyl) octahydroquinolin-1(2H)-yl]butan-1-on (130)

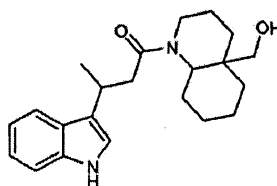


(130)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (130): Hợp chất có công thức (130) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ

2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (130). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 3,46-3,71 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 3H), 2,44-2,52 (m, 1H), 1,37-1,81 (m, 17H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 389,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,28%.

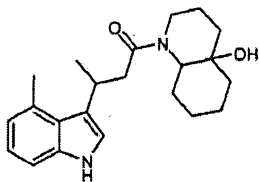
Ví dụ 131: 1-[4a-(hydroxymetyl)octahydroquinolin-1(2H)-yl]-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (131)



(131)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (131): Hợp chất có công thức (131) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (131). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,60-7,63 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 6,96-6,97 (m, 1H), 3,32-3,76 (m, 3H), 2,79-2,84 (m, 3H), 2,44-2,62 (m, 2H), 1,62-1,96 (m, 12H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,69%.

Ví dụ 132: 1-(4a-hydroxyoctahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (132)

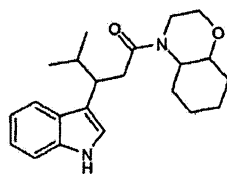


(132)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (132): Hợp chất có công thức (132) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm

và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (132). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 6,76-6,78 (d, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,41-3,66 (m, 1H), 2,71-3,01 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 3H), 2,28-2,60 (m, 2H), 1,31-1,99 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,85%.

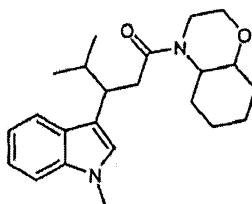
Ví dụ 133: 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-metyl-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)pentan-1-on (133)



(133)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (133): Hợp chất có công thức (133) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (133). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,26-7,28 (d, 1H), 6,97-7,11 (m, 2H), 6,92-6,93 (d, 1H), 4,01-4,22 (m, 1H), 3,29-3,57 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,64-2,94 (m, 2H), 1,99-2,39 (m, 1H), 1,67-1,84 (m, 1H), 1,15-1,21 (m, 5H), 0,95-0,99 (m, 4H), 0,76-0,83 (m, 5H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,87%.

Ví dụ 134: 4-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)pentan-1-on (134)

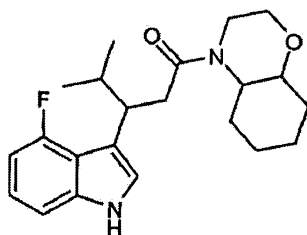


(134)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (134): Hợp chất có công thức (134) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ

2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (134). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,56 (d, 1H), 7,19-7,21 (d, 1H), 7,08-7,13 (t, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,76-4,16 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 2,62-2,92 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 1,94-2,17 (m, 2H), 1,51-1,80 (m, 6H), 0,93-0,97 (m, 3H), 0,76-0,80 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,33%.

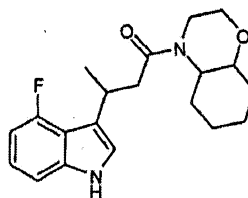
Ví dụ 135: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-4-methyl-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)pentan-1-on (135)



(135)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (135): Hợp chất có công thức (135) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (135). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 6,98-7,13 (m, 3H), 6,70-6,76 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 1H), 3,10-3,83 (m, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,66-1,86 (m, 3H), 0,77-1,33 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,76%.

Ví dụ 136: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)butan-1-on (136)

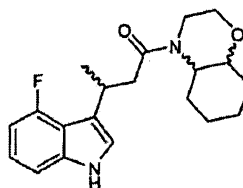


(136)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (136): Hợp chất có công thức (136)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (136). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 6,96-7,12 (m, 3H), 6,68-6,77 (m, 1H), 3,87-4,28 (m, 1H), 3,24-3,87 (m, 2H), 2,64-2,96 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,32-2,02 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,02%.

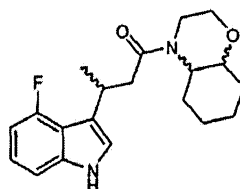
Ví dụ 137: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)butan-1-on (pic-1) (137)



(137, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (137) (pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (136) được tách bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra Hợp chất có công thức (137) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,26-8,33 (d, 1H), 6,91-7,10 (m, 3H), 6,65-6,76 (m, 1H), 4,11-4,29 (m, 1H), 3,58-3,78 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,77-3,03 (m, 2H), 2,34-2,55 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,32-1,41 (m, 6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 345,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,60%; Cột: Zorbax eclipse XDB-C18, Pha động: MeCN: H₂O, 40:60, thời gian lưu = 14,93 phút.

Ví dụ 138: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)butan-1-on (pic-2) (138)

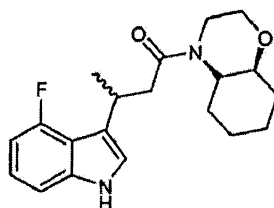


(138, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (138) (pic-2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (136) được tách bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng

cao áp điều chế pha đảo để tạo ra Hợp chất có công thức (138) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 6,93-7,12 (m, 3H), 6,65-6,74 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 1H), 3,44-3,86 (m, 2H), 3,18-3,38 (m, 2H), 2,57-2,88 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 1H), 1,84-2,33 (m, 2H), 1,56-1,88 (m, 4H), 1,33-1,40 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 345,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,43%; cột: Zorbax eclipse XDB-C18, Pha động: MeCN: H_2O , 40:60, thời gian lưu = 15,46 phút.

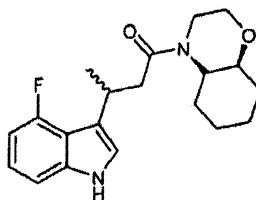
Ví dụ 139: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-[cis-(4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]butan-1-on (pic-1) (139)



(139, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (139) (pic-1): Hợp chất có công thức (139) (pic-1) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (139) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 6,92-7,10 (m, 3H), 6,72-6,77 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,54-3,76 (m, 2H), 2,46-3,27 (m, 7H), 1,67-1,79 (m, 4H), 1,33-1,41 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 345,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,25%.

Ví dụ 140: 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-[cis-(4a,8a)-octahydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl]butan-1-on (pic-2) (140)

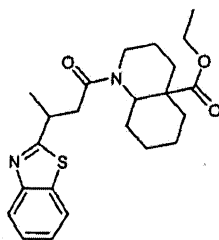


(140, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (140): Hợp chất có công thức (140) (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ

đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (140) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 6,92-7,07 (m, 3H), 6,7-6,77 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,54-3,76 (m, 2H), 2.-3,27 (m, 7H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,33-1,41 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 345,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,10%.

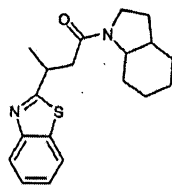
Ví dụ 141: Ethyl 1-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]octahydroquinolin-4a(2H)-carboxylat (141)



(141)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (141): Hợp chất có công thức (141) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (141). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,89 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 2H), 3,81-4,13 (m, 3H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,53-2,87 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 3H), 1,22-1,78 (m, 18H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,99%.

Ví dụ 142: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydro-1*H*-indol-1-yl)butan-1-on (142)

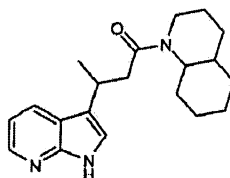


(142)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (142): Hợp chất có công thức (142) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm

và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (142). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,88-7,91 (d, 1H), 7,75-7,78 (d, 1H), 7,35-7,40 (t, 1H), 7,25-7,30 (t, 1H), 3,86-4,10 (m, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,05-2,06 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 329,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,29%.

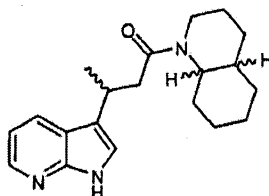
Ví dụ 143: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (143)



(143)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (143): Hợp chất có công thức (143) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (143). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,63 (s, 1H), 7,94-8,14 (m, 2H), 6,97-7,07 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,40-3,65 (m, 2H), 2,41-2,88 (m, 5H), 1,18-1,48 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 326,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,48%.

Ví dụ 144: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (pic-1) (144)

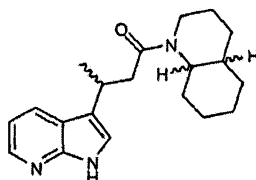


(144, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (144) (Pic-1): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (143) được tách bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra hợp chất có công thức (144) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 12,04 (s, 1H), 8,55-8,57 (d, 1H), 8,14-8,16 (d, 1H), 7,30-7,34 (m,

2H), 4,32-4,67 (m, 1H), 3,47-3,85 (m, 2H), 2,51-2,98 (m, 5H), 1,32-1,73 (m, 14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,85%; Cột: Zorbax eclipse XDB-C-18, pha động: MeCN: H₂O theo tỷ lệ 50:50, thời gian lưu = 4,77 phút.

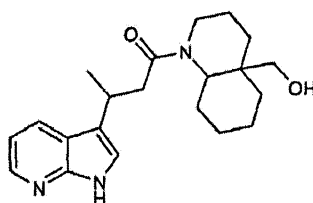
Ví dụ 145: 1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (pic-2) (145)



(145, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (145) (Pic-2): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (143) được tách bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra Hợp chất có công thức (145) (pic-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11,84 (s, 1H), 8,51-8,54 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,32-4,67 (m, 1H), 3,45-3,76 (m, 2H), 2,51-2,98 (m, 5H), 1,32-1,73 (m, 14H). LC-MS (M+H)⁺ = 326,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,76%; Cột: Zorbax eclipse XDB-C-18, pha động: MeCN:H₂O theo tỷ lệ 50:50, thời gian lưu = 5,24 phút.

Ví dụ 146: 1-[4a-(hydroxymetyl)octahydroquinolin-1(2H)-yl]-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (146)

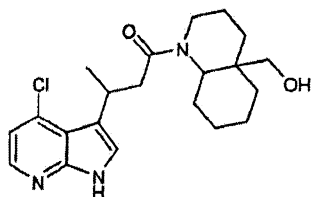


(146)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (146): Hợp chất có công thức (146) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (146). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28 (s, 1H), 8,15-8,17 (d, 1H), 7,93-7,96 (d, 1H), 6,99-7,25 (m, 2H), 3,90-4,25 (m, 1H), 3,39-3,70 (m, 3H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,58-2,75 (m, 4H), 1,24-2,03 (m, 14H). LC-MS (M+H)⁺

= 356,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,35%.

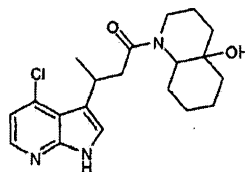
Ví dụ 147: 3-(4-clo-1*H*-pyrulo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-[4a-(hydroxymetyl)octahydroquinolin-1(2*H*)-yl]butan-1-on (147)



(147)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (147): Hợp chất có công thức (147) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (147). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,05-8,07 (d, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 3,51-3,92 (m, 4H), 2,78-2,94 (m, 4H), 2,14-2,32 (m, 2H), 1,35-1,96 (m, 13H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 390,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,09%.

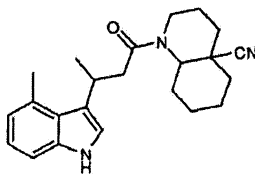
Ví dụ 148: 1-(4a-hydroxyoctahydroquinolin-1(2*H*)-yl)-3-(1*H*-pyrulo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (148)



(148)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (148): Hợp chất có công thức (148) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (148). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,15-4,29 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 2,62-2,83 (m, 3H), 1,20-1,98 (m, 14H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 342,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,98%.

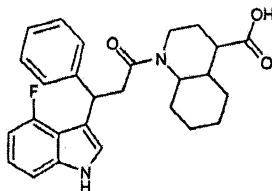
Ví dụ 149: 1-[3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl] octahydroquinolin-4a(2*H*)-carbonitril (149)



(149)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (149): Hợp chất có công thức (149) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (149). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6,98-7,05 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,70-1,72 (m, 3H), 1,59-1,65 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 364,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,73%.

Ví dụ 150: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4- carboxylic (150)

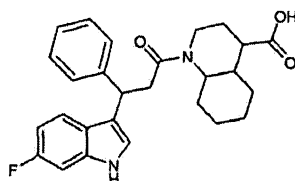


(150)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (150): Hợp chất có công thức (150) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,23 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,91-4,06 (m, 1H), 3,00-3,18 (m, 3H), 1,09-1,88 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,20%.

Ví dụ 151: axit 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (151)

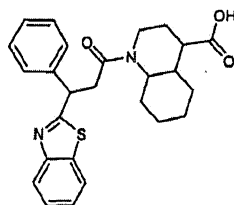
21571



(151)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (151): Hợp chất có công thức (151) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,21 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,19-7,24 (t, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 6,69-6,75 (m, 1H), 4,63-4,65 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 2,98-3,26 (m, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 1,10-1,84 (m, 10H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 449,22; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,21%.

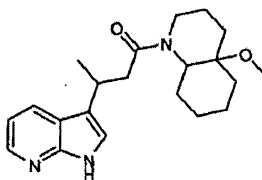
Ví dụ 152: axit 1-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-phenylpropanoyl]đecahydroquinolin-4-carboxylic (152)



(152)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (152): Hợp chất có công thức (152) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (s, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,24-7,49 (m, 7H), 4,96-4,98 (m, 1H), 3,50-4,23 (m, 3H), 2,90-3,21 (m, 1H), 1,47-2,27 (m, 13H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 449,1; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,48%.

Ví dụ 153: 1-(4a-metoxyoctahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)butan-1-on (153)

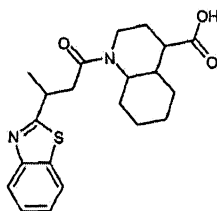


(153)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (153): Hợp chất có công thức (153)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (153). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,14 (s, 1H), 8,20-8,21 (d, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 3,44-3,64 (m, 3H), 3,03-3,06 (m, 3H), 2,42-2,75 (m, 2H), 1,27-1,83 (m, 16H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 356,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 94,26%.

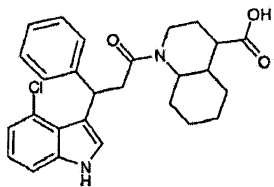
Ví dụ 154: axit 1-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (154)



(154)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (154): Hợp chất có công thức (154) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,88-7,94 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,79-3,97 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,07-3,22 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 1H), 2,56 (m, 1H) 2,04-2,11 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,45-1,51 (m, 3H), 1,35-1,38 (m, 4H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 387,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,02%.

Ví dụ 155: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (155):

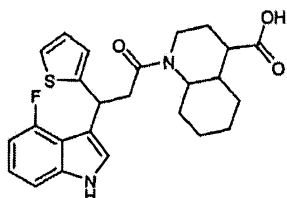


(155)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (155): Hợp chất có công thức (155) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ

đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,19 (brs, 1H), 11,31 (s, 1H), 7,49, brs, 1H), 7,20-7,31 (m, 5H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 6,85-6,87 (d, 1H), 5,27-5,30 (m, 1H), 3,81-3,91 (2H, m), 2,60-2,95 (m, 3H), 2,25 (brs, 1H), 1,39-1,95 (m, 11H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 465,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 99,0%.

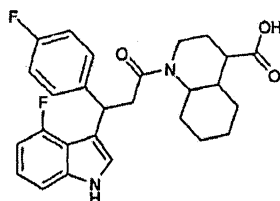
Ví dụ 156: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl] đecahydro quinolin-4-carboxylic (160):



(156)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (156): Hợp chất có công thức (156) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,28 (brs, 1H), 6,98-7,06 (m, 4H), 6,80-6,82 (m, 2H), 6,62-6,68 (m, 1H), 5,06-5,20 (m, 1H), 4,46-4,59 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 3,54-3,64 (1H), 3,30-3,42 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 2,27-2,55 (m, 1H), 1,59-1,87 (m, 6H), 1,35-1,40 (m, 4H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 455,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,58%.

Ví dụ 157: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-florophenyl)propanoyl]đecahydro quinolin-4-carboxylic (157):

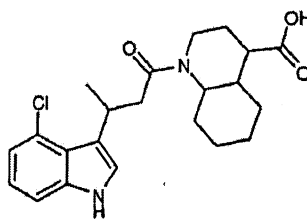


(157)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (157): Hợp chất có công thức (157) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (brs, 1H), 11,19 (brs, 1H), 7,24-7,53 (m, 3H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,94-7,06 (m, 3H), 6,61-6,65 (m, 1H), 4,83 (brs, 1H), 3,87-4,06 (m, 1H), 2,92-3,20 (4H), 2,45-2,60 (m, 2H), 1,47-1,86 (m, 10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ =$

467,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,74%.

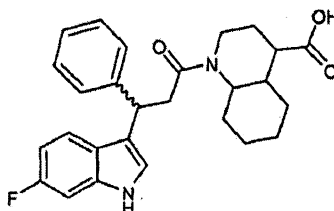
Ví dụ 158: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (158):



(158)

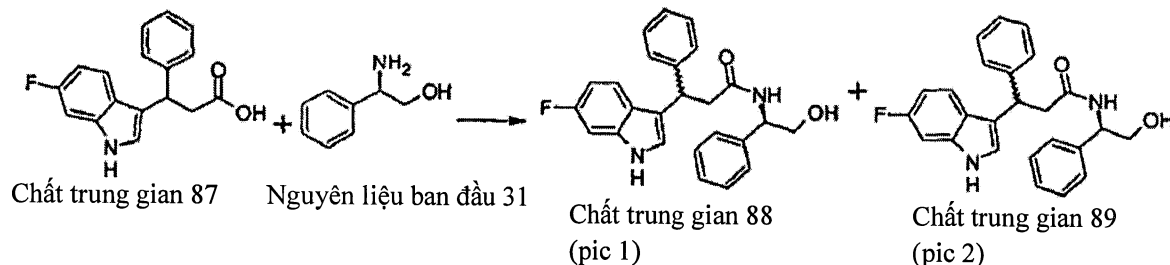
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (158): Hợp chất có công thức (158) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (brs, 1H), 11,19 (brs, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 1H), 2,63-2,79 (, 4H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,23-1,70 (m, 13H). LC-MS (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,16%.

Ví dụ 159: axit 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-1) (159):



(159, pic 1)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-53



Quy trình tổng hợp 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-3-phenylpropanamit (chất trung gian 88, pic-1 và chất trung gian 89 pic-2):

HBTU (1,28g, 3,3mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 87 (0,800g, 2,8mmol) và nguyên liệu ban đầu 31 (0,387g, 2,8mmol) trong THF:DMF (theo tỷ lệ 10ml:0,5ml) ở 0°C, tiếp theo là bổ sung isopropyl etylamin (1,09g, 8,4mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), phản ứng khối lượng được tôi bằng nước và chiết bằng Etyl axetat (3x50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (50ml) và cô. sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký kết hợp cực nhanh rửa giải bằng hexan:EtOAc (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 88 (200mg) và chất trung gian 89 (280mg) ở dạng rắn màu hồng.

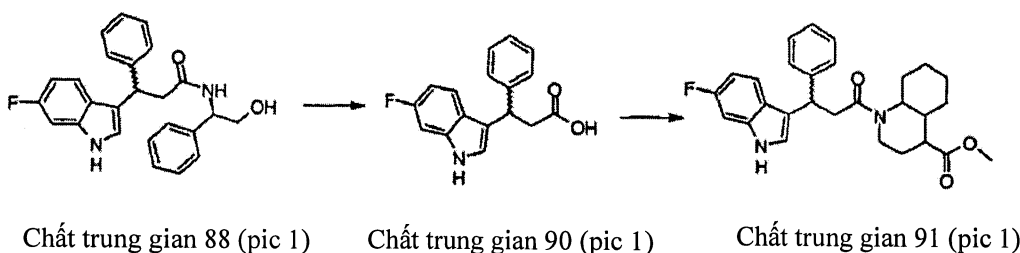
Chất trung gian 88, pic-1:

LC-MS (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,08%; Cột: Zorbax eclipse XDB-C₁₈, 4,6X50mm, 5μm; thời gian lưu = 13,58 phút, Pha động: MeCN: 0,01%TFA gradien.

Chất trung gian 89, pic-2:

LC-MS (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,62%; Cột: Zorbax eclipse XDB-C₁₈, 4,6X50mm, 5μm; thời gian lưu = 13,82 phút, Pha động: MeCN: 0,01%TFA gradien.

Sơ đồ quy trình tổng hợp-54



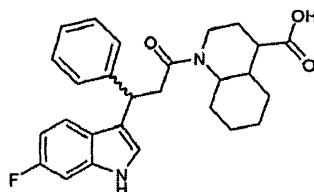
Quy trình tổng hợp axit 3-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanoic (chất trung gian 90, pic-1):

Dung dịch H₂SO₄ đậm đặc (0,6ml) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 88, pic-1 (0,200g, 0,49mmol) trong 1,4 đioxan:H₂O (theo tỷ lệ 2ml:2ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 90°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), phản ứng khối

lượng được tôi bằng nước đá và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (50ml) và làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra chất trung gian 90 (130mg) ở dạng nguyên liệu dầu màu hồng.

Quy trình tổng hợp methyl 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylat (chất trung gian 91, pic-1):

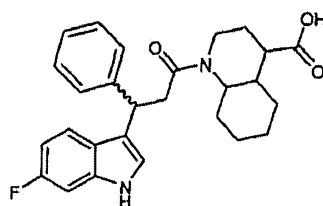
Chất trung gian 91, pic-1 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).



(159, pic 1)

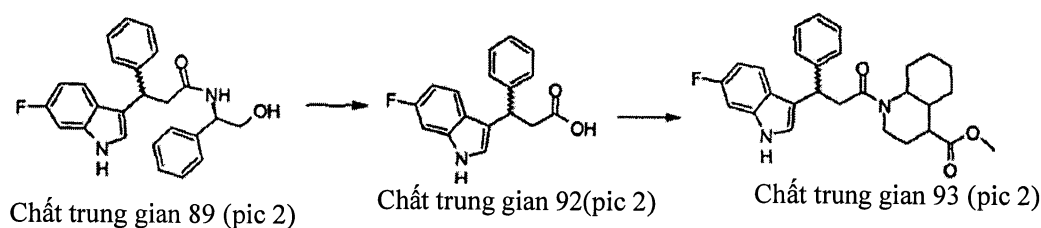
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (159) (pic-1): Hợp chất có công thức (159) (pic-1) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,21 (brs, 1H), 10,93 (brs, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 2,99-3,1 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H), 1,15-1,83 (m, 11H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,66%.

Ví dụ 160: axit 1-[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-2) (160):



(160, pic 2)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-55



Quy trình tổng hợp axit 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoic (chất trung gian 92, pic-2):

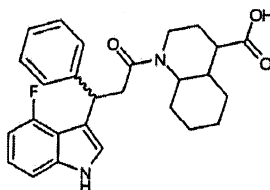
Chất trung gian 92 (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 90 (pic-1) (sơ đồ 54).

Quy trình tổng hợp methyl 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylat (chất trung gian 93, pic-2):

Chất trung gian 93 (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (160) (pic-2): Hợp chất có công thức (160) (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,22 (brs, 1H), 10,94 (brs, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,69-6,75 (m 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 1H), 2,97-3,18 (m, 4H), 2,41-2,45 (m, 1H), 1,46-1,90 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,44%.

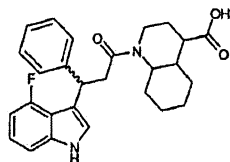
Ví dụ 161: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-1) (161):



(161, pic 1)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (161) (Pic-1): Hợp chất có công thức (161) (pic-1) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (159) (pic-2) (sơ đồ 53, & 54). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,38 (brs, 1H), 6,90-7,35 (m, 8H), 6,55-6,61 (m, 1H), 4,86-4,93 (m, 1H), 3,73-3,93 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,22-2,35 (m, 1H), 1,31-1,69 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 97,90%.

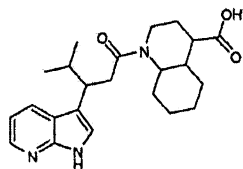
Ví dụ 162: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-2) (162):



(162, pic 2)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (162) (pic-2): Hợp chất có công thức (162) (pic-2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (160) (pic-2) (sơ đồ 55). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (brs, 1H), 11,18 (brs, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,07-7,27 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,51-6,71 (dd, 1H), 4,83 (brs, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 2,92-3,20 (m, 3H), 2,41-2,45 (m, 2H), 1,45-1,88 (m, 11H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 98,50%.

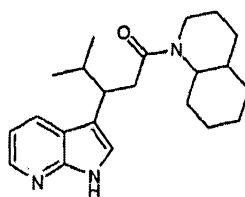
Ví dụ 163: axit 1-[4-metyl-3-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (163):



(163)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (163): Hợp chất có công thức (163) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,22 (brs, 1H), 11,30 (brs, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H), 7,94-7,96 (d, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 3,82-4,04 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 5H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,40-2,03 (m, 6H), 1,17-1,23 (4H), 0,90-0,92 (d, 3H), 0,56-0,58 (d, 3H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 396,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,12%.

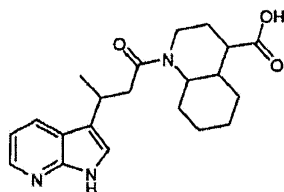
Ví dụ 164: 4-metyl-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-3-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentan-1-on (164):



(164)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (164): Hợp chất có công thức (164) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (164). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9,46 (brs, 1H), 8,17-8,21 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 4,29-4,45 (m, 1H), 3,35-3,65 (m, 2H), 3,09-3,25 (m, 1H), 2,69-2,89 (m, 3H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 3H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,37-1,49 (m, 6H), 0,90-0,92 (d, 3H), 0,76-0,78 (d, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 354,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,20%.

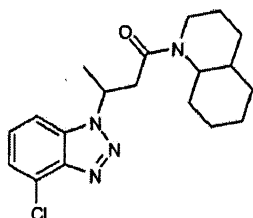
Ví dụ 165: axit 1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (165):



(165)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (165): Hợp chất có công thức (165) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,22 (brs, 1H), 11,31 (1H), 8,15-8,16 (m, 1H), 7,95-7,98 (d, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 2H), 2,63-2,81 (m, 3H), 2,27-2,34 (m, 1H), 1,60-1,98 (m, 8H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,25-1,28 (m, 3H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 370,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 91,67%.

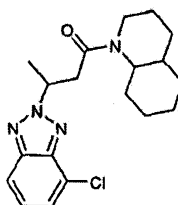
Ví dụ 166: 3-(4-clo-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (166):



(166)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (166): Hợp chất có công thức (166) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (166). ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,49-7,54 (t, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 4,23-4,38 (m, 1H), 3,30-3,76 (m, 2H), 2,71-3,02 (m, 1,5H), 2,41-2,51 (m, 0,5H), 1,18-1,75 (m, 16H).: LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 361,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,09%.

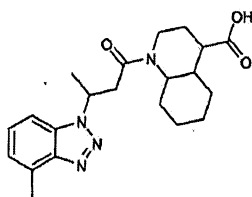
Ví dụ 167: 3-(4-clo-2*H*-benzotriazol-2-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)butan-1-on (167):



(167)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (167): Hợp chất có công thức (167) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (167). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,67-7,71 (m, 1H), 7,28-7,31 (M, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 1H), 4,38-4,55 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,20-3,45 (m, 1H), 2,75-3,05 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,17-1,68 (m, 12H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 361,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,89%.

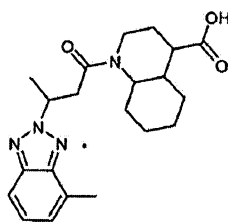
Ví dụ 168: axit 1-[3-(4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-4-carboxylic (168):



(168)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (168): Hợp chất có công thức (168) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,66-7,69 (d, 1H), 7,37-7,42 (t, 1H), 7,14-7,16 (d, 1H), 5,41 (brs, 1H), 3,70-3,86 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,45-2,51 (m, 2H), 2,27 (brs, 1H), 1,19-1,83 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 83,84%.

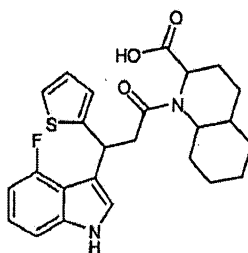
Ví dụ 169: axit 1-[3-(4-metyl-2H-benzotriazol-2-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (169):



(169)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (169): Hợp chất có công thức (169) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (brs, 1H), 7,65-7,70 (1H, m), 7,37-7,42 (t, 1H), 7,14-7,16 (d, 1H), 5,41-5,43 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 2,85-3,12 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,27 (brs, 1H), 1,70-2,0 (m, 11H), 1,61 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 84,25%.

Ví dụ 170: axit 1-[3-(4-fluor-1H-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]decahydroquinolin-2-carboxylic (170):

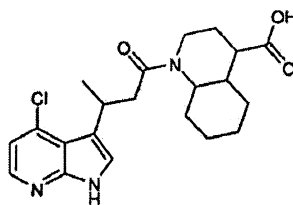


(170)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (170): Hợp chất có công thức (170) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,18 (brs, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,65-6,71 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 1H), 4,59-4,66 (m,

0,5H), (4,26-4,34 (m, 0,5H), 3,80-3,86 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 2H), 2,20-2,22 (m, 1H), 1,33-1,75 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 455,1 ; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,36%.

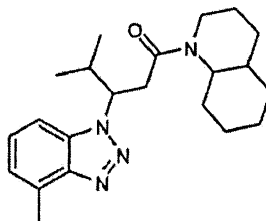
Ví dụ 171: axit 1-[3-(4-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (171):



(171)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (171): Hợp chất có công thức (171) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,26 (brs, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10-7,12 (d, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 2,66-2,76 m, 2H), 1,62-1,97 (m, 11H), 1,40-1,43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 404,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,05%

Ví dụ 172: 4-metyl-3-(4-metyl-1H-benzotriazol-1-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)pentan-1-on (172):

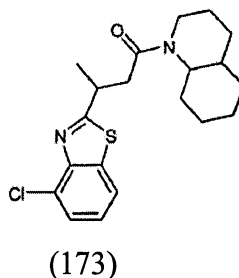


(172)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (172): Hợp chất có công thức (172) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (172) ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,39 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,61 (brs, 0,5H), 4,15-4,30 (m, 0,5H), 3,41-3,61 (m, 2H), 2,78-3,01 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,15-2,42 (m, 1H), 1,32-1,95 (m, 14H), 0,70-0,81 (m, 6H). LC-MS: (M+H)⁺ = 369,3; độ tinh khiết theo phương

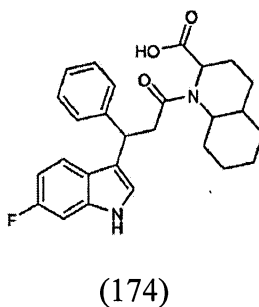
pháp sắc ký lỏng cao áp = 82,9%

Ví dụ 173: 3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)butan-1-on (173):



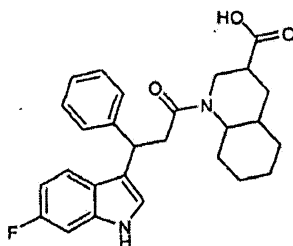
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (173): Hợp chất có công thức (173) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (173) $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,64-7,67 (d, 1H), 7,36-7,39 (d, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 4,39-4,56 (m, 1H), 3,64-3,94 (m, 2H), 3,01-3,23 (m, 2H), 2,48-2,65 (m, 2H), 1,52-1,78 (m, 8H), 1,46 (d, 3H), 1,31-1,42 (m, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 377,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,83%

Ví dụ 174: axit 1-[3-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-2-carboxylic (174):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (174): Hợp chất có công thức (174) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51) $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,06 (brs, 0,5H), 7,98 (brs, 0,5H), 7,22-7,24 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 5H), 6,60-6,75 (m, 2H), 4,85-4,87 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,24-3,32 (dd, 1H), 3,03-3,10 (dd, 1H), 2,12-2,30 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 5H), 1,41-1,58 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,2$; độ tinh khiết sắc ký theo phương pháp lỏng cao áp = 93,61%.

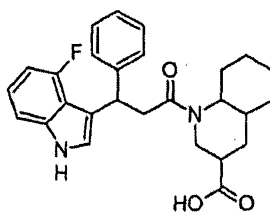
Ví dụ 175: axit 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-3-carboxylic (175):



(175)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (175): Hợp chất có công thức (175) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51) $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,35 (brs, 1H), 10,99 (brs, 1H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,05-7,12 (m, 2H), 6,69-6,75 (t, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 0,5H), 3,81-4,10 (m, 0,5H), 2,93-3,22 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 1,17-1,75 (m, 11H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 449,2.

Ví dụ 176: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl] decahydroquinolin-3-carboxylic (176):

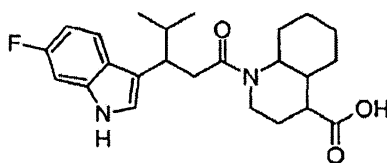


(176)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (176): Hợp chất có công thức (176) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,19 (brs, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,92-7,12 (m, 7H), 6,54-6,65 (m, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 4,51-4,64 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 2,94-3,09 (m, 2H), 2,48-2,74 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 1,31-1,85 (m, 10H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,50%.

Ví dụ 177: axit 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-methylpentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-1) (177):

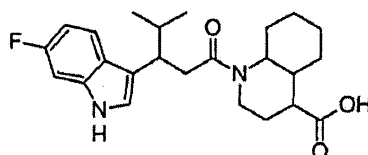
21571



(177)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (177): Hợp chất có công thức (177) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,87 (brs, 1H), 7,48-7,53 (dd, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,75-3,96 (m, 2H), 3,17-3,24 (q, 2H), 2,67-2,69 (d, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,01-1,84 (m, 10H), 0,86-0,88 (d, 3H), 0,76-0,78 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,75%.

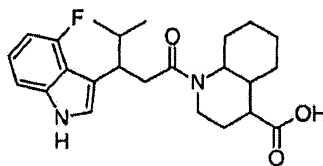
Ví dụ 178: axit 1-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metylpentanoyl]đecahydroquinolin-4-carboxylic (pic-2) (178):



(178)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (178): Hợp chất có công thức (178) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,81 (brs, 0,5H), 8,45 (brs, 0,5H), 7,43-7,47 (dd, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,79 (brs, 1H), 6,70-6,76 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 2H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,23-1,65 (m, 10H), 0,94-0,96 (d, 3H), 0,78-0,80 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 88,97%.

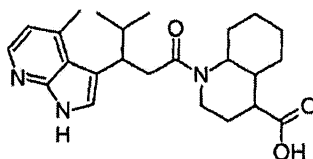
Ví dụ 179: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-4-metylpentanoyl]đecahydroquinolin-4-carboxylic (179):



(179)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (179): Hợp chất có công thức (179) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,44 (brs, 0,5H), 8,37 (brs, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 6,62-6,70 (m, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 3,61 (t, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,15-1,80 (m, 10H), 0,93-0,95 (d, 3H), 0,70-0,72 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,54%.

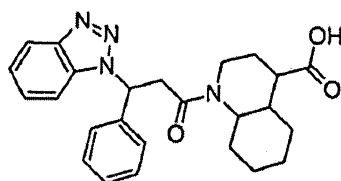
Ví dụ 180: axit 1-[4-metyl-3-(4-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentanoyl]-decahydroquinolin-4-carboxylic (180):



(180)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (180): Hợp chất có công thức (180) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 11,71 (brs, 0,5H), 11,32 (brs, 0,5H), 7,88-8,01 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 1H), 3,73-3,75 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,12-1,75 (m, 10H), 0,95-1,05 (m, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 412,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,39%.

Ví dụ 181: axit 1-[3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-1) (181):

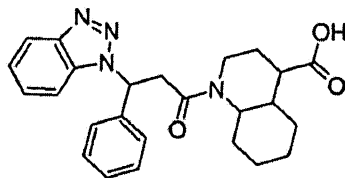


(181)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (181): Hợp chất có công thức (181) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,67-7,73 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 4H), 7,21-7,28 (dd, 1H), 7,08-7,13 (d, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,25-4,41 (m,

1H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 1H), 1,30-2,15 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 433,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,45%.

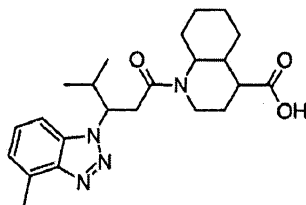
Ví dụ 182: axit 1-[3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (Pic-2) (182):



(182)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (182): Hợp chất có công thức (182) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,36 (brs, 1H), 7,69-7,71 (d, 2H), 7,36-7,48 (m, 7H), 7,19-7,24 (d, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,25-2,28 (m, 1H), 1,35-2,16 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 433,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,16%.

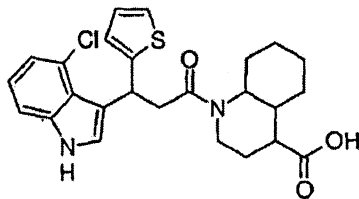
Ví dụ 183: axit 1-[4-metyl-3-(4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)pentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (183):



(183)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (183): Hợp chất có công thức (183) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,41 (d, 1H), 7,25-7,30 (t, 1H), 7,00-7,03 (d, 1H), 5,02-5,05 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,46-3,68 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21-2,39 (m, 4H), 1,25-1,95 (m, 10H), 0,96-0,98 (d, 3H), 0,75-0,77 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 413,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,52%.

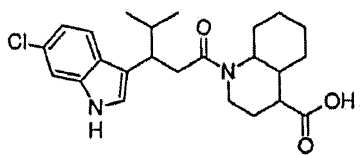
Ví dụ 184: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (184):



(184)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (184): Hợp chất có công thức (184) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,36 (br s, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,11-7,14 (d, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 5,58-5,64 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 2,99-3,19 (m, 1H), 2,43-2,71 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 1,23-1,84 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,02%.

Ví dụ 185: axit 1-[3-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-4-metylpentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (185):

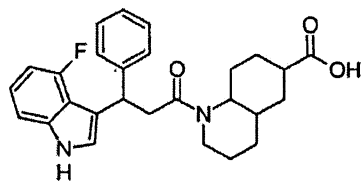


(185)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (185): Hợp chất có công thức (185) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,94 (br s, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93-6,96 (d, 1H), 3,78-3,97 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 2H), 2,29-2,33 (m, 1H), 1,06-2,02 (m, 12H), 0,86-0,88 (d, 3H), 0,75-0,77 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 431,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,39%.

Ví dụ 186: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-6-carboxylic (186):

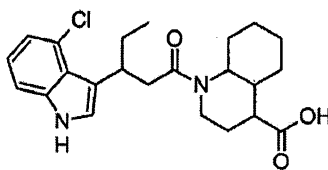
21571



(186)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (186): Hợp chất có công thức (186) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,07 (br s, 1H), 11,18 (brs, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,08-7,15 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,55-6,64 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,18-4,35 (m, 1H), 3,74-4,00 (m, 1H), 2,93-3,19 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 1,25-1,82 (m, 11H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 449,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,98%.

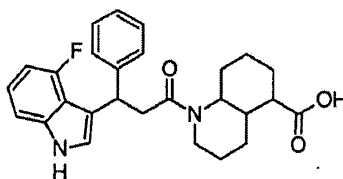
Ví dụ 187: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)pentanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (187):



(187)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (187): Hợp chất có công thức (187) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl $_3$): δ 8,31 (brs 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 3H), 3,65-3,87 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 1H), 2,44-2,73 (m, 4H), 1,23-1,85 (m, 13H), 0,81-0,86 (t, 3H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 417,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,53%.

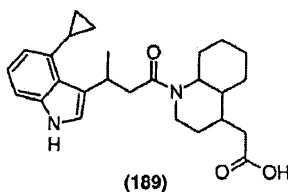
Ví dụ 188: axit 1-[3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (188):



(188)

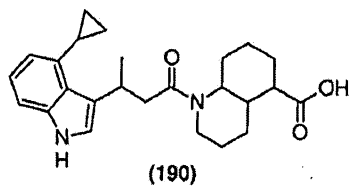
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (188): Hợp chất có công thức (188) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (br s, 1H), 11,18 (br s, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,04-4,41 (m, 1H), 3,93-4,05 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 2,95-3,17 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 1H), 1,25-1,89 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,73%.

Ví dụ 189: axit {1-[3-(4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-yl}axetic (189):

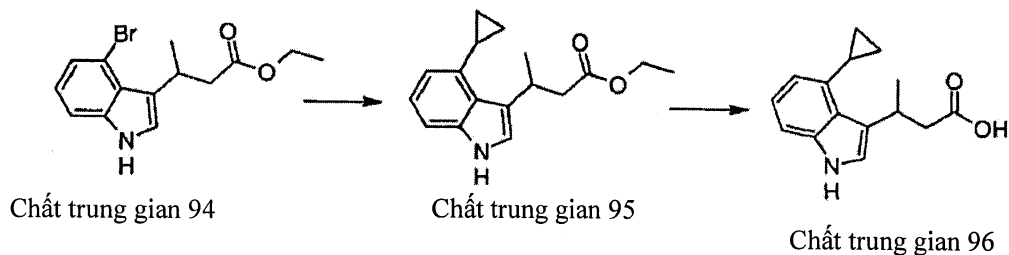


Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (189): Hợp chất có công thức (189) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (br s, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 6,66-6,68 (d, 1H), 4,45-4,53 (m, 0,5H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 3,05-3,07 (m, 0,5H), 2,67-2,83 (m, 2H), 2,19-2,50 (m, 4H), 1,40-1,96 (m, 12H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,89-0,93 (m, 2H), 0,82-0,85 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,52%.

Ví dụ 190: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (190):



Sơ đồ quy trình tổng hợp-56



Quy trình tổng hợp ethyl 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 94):

Chất trung gian 94 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 2 (sơ đồ-1).

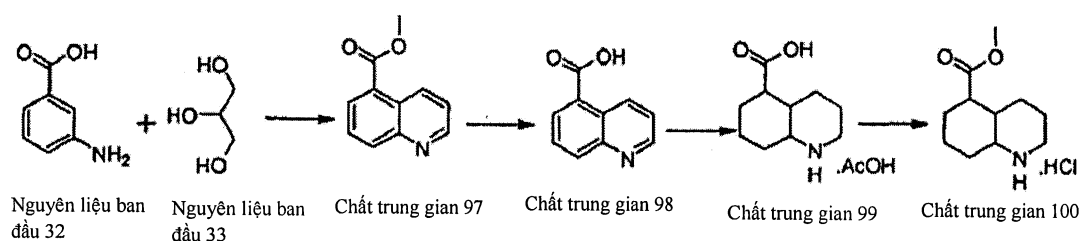
Quy trình tổng hợp ethyl 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 95):

Bình đáy trong loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp Chất trung gian 94 (15,95g, 51,47mmol), axit xyclopropylboronic (8,8g, 102,9mmol), xezi cacbonat (33,45g, 102,9mmol), trong hỗn hợp gồm đioxan và nước (theo tỷ lệ 100ml:20ml). Tiếp đó, được sục N₂ khí và được bổ sung PdCl₂(dppf) (4,2g, 5,1mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 13 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung dịch phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng Ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 95) thu được ở dạng lỏng màu nâu (12,5g).

Quy trình tổng hợp axit 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 96):

Chất trung gian 96 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ-1).

Sơ đồ quy trình tổng hợp-57



Quy trình tổng hợp metyl quinolin-5-carboxylat (chất trung gian 97):

Bình đáy tròn loại dung tích 500ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp nguyên liệu ban đầu 32 (60g, 435mmol), nguyên liệu ban đầu 33 (168g, 1824mmol), axit 3-nitrobenzoic (30g, 179mmol) trong 90ml dung dịch H₂SO₄ đặc. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 150°C trong thời gian 7 giờ. Sau khi phản ứng đã được giảm

nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và MeOH (600ml) được bổ sung vào và hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Tiếp đó, được làm lạnh đến 0°C được tôi bằng nước đá và cô. Hỗn hợp phản ứng thô được kiềm hóa bằng NaHCO₃, chiết bằng DCM và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng Ete dầu mỏ (60 đến 80), ethyl axetat và 0,5% triethylamin làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 97) thu được ở dạng lỏng màu nâu (21g).

Quy trình tổng hợp axit quinolin-5-carboxylic (chất trung gian 98):

LiOH (10,75g, 448mmol) trong nước (25ml) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 97 (21g, 112mmol) trong hỗn hợp gồm THF:MeOH (theo tỷ lệ 25ml:200ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng (được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), nó được cô và axit hóa (độ pH= 5) bằng dung dịch HCl 1N. chất kết tủa thu được được lọc và làm khô để tạo ra sản phẩm chất trung gian 98 (19g).

Quy trình tổng hợp axit decahydroquinolin-5-carboxylic (chất trung gian 99):

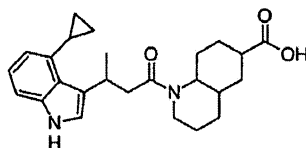
Chất trung gian 99 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 18 (sơ đồ-13).

Quy trình tổng hợp methyl decahydroquinolin-5-carboxylat (chất trung gian 100):

Bình đáy tròn loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 99 (5,4g, 29,5mmol) trong 50ml MeOH. Thionylclorua (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp này từ từ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng (theo dõi được theo phương pháp LC-MS), nó được cô tiếp theo là được cho đồng sôi với toluene để tạo ra sản phẩm chất trung gian 100 ở dạng rắn màu trắng (4,4g).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (190): Hợp chất có công thức (190) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,94 (br s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 0,5H), 4,44-4,48 (m, 0,5H), 4,14-4,17 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 2,70-2,94 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 3H), 2,12-2,15 (m, 1H), 1,44-1,77 (m, 8H), 1,35-1,37 (d, 3H), 1,30-1,35 (m, 2H), 0,91-0,93 (m, 2H), 0,77-0,80 (m, 2H).. LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,56%.

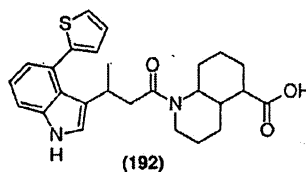
Ví dụ 191: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-6-carboxylic (191):



(191)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (191): Hợp chất có công thức (191) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,11 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,12-7,14 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,25-2,28 (m, 1H), 1,31-2,06 (m, 11H), 1,27-1,29 (d, 3H), 0,89-0,91 (m, 2H), 0,72-0,73 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,25%.

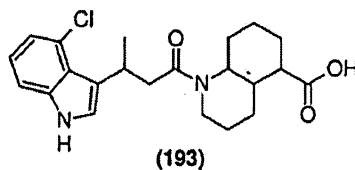
Ví dụ 192: axit 1-{3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (192):



(192)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (192): Hợp chất có công thức (192) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,30 (br s, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,18-7,20 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 3,22-3,46 (m, 2H), 2,71-2,93 (m, 1H), 2,39-2,57 (m, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,42-1,94 (m, 11H), 0,85-0,88 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 451,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,67%.

Ví dụ 193: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (HS_A_643) (193):

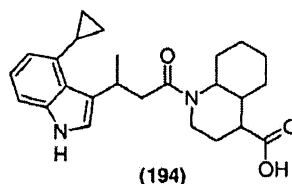


(193)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (193): Hợp chất có công thức (193)

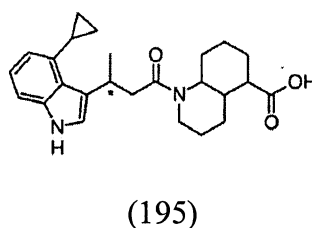
được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,15 (br s, 1H), 11,18 (brs, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 0,5H), 4,29-4,33 (m, 0,5H), 3,72-3,95 (m, 2H), 2,62-3,02 (m, 4H), 1,30-1,94 (m, 11H), 1,25-1,27 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 403,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,12%.

Ví dụ 194: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (194):

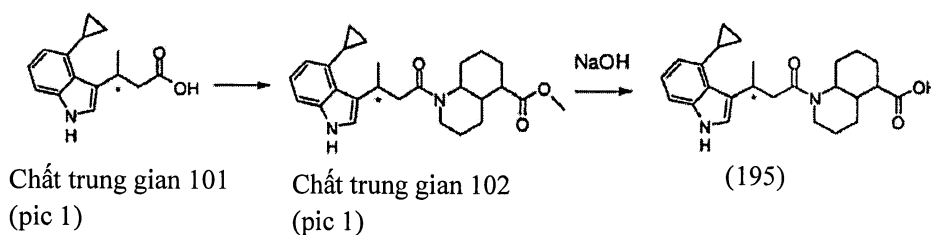


Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (194): Hợp chất có công thức (194) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,95 (br s, 1H), 7,10-7,13 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 6,66-6,68 (d, 1H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,41-2,48 (m, 2H), 1,45-1,98 (m, 11H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,92-0,95 (m, 2H), 0,74-0,81 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,83%.

Ví dụ 195: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (pic-1) (195):



Sơ đồ quy trình tổng hợp-58



Tổng hợp axit 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 101, Pic-1):

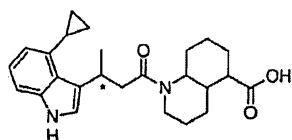
Chất trung gian 101, pic-1 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 90, pic-1 (sơ đồ-54). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,01 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,89-6,94 (t, 1H), 6,58-6,61 (d, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 2,71-2,78 (dd, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 1,30-1,32 (d, 3H), 0,92-0,94 (m, 2H), 0,72-0,74 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 244,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,90%; Thời gian lưu không đối xứng = 7,91 phút [pak không đối xứng IA, pha động hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5)]; $[\alpha]_D^{23} = +10,62^\circ$ (c 0,032, MeOH).

Tổng hợp methyl 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylat (chất trung gian 102, Pic-1):

Chất trung gian 102, pic-1 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất-1 (sơ đồ-2).

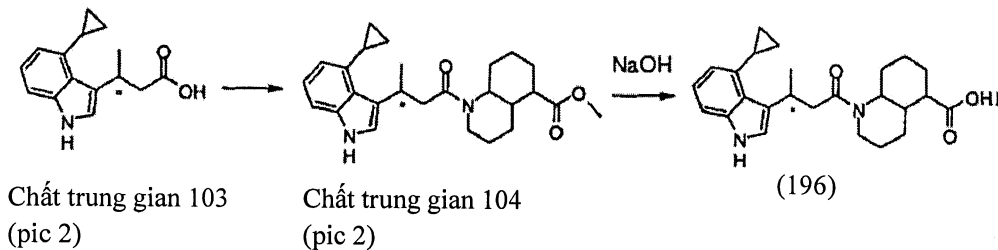
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (195): Hợp chất có công thức (195) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,04 (br s, 1H), 7,08-7,11 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,44-4,68 (m, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,39-3,59 (m, 1H), 2,66-2,93 (m, 2H), 2,14-2,51 (m, 3H), 1,38-1,85 (m, 11H), 1,30-1,32 (d, 3H), 0,91-0,93 (m, 2H), 0,70-0,72 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,52%.

Ví dụ 196: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (196):



(196)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-59



Tổng hợp axit 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 103, Pic-2):

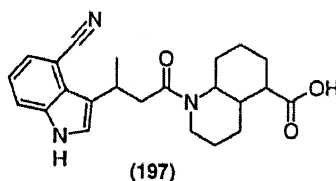
Chất trung gian 103, pic-2 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 90, pic-1 (sơ đồ-54). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,89-6,94 (t, 1H), 6,58-6,61 (d, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 2,71-2,78 (dd, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 1,30-1,32 (d, 3H), 0,92-0,94 (m, 2H), 0,72-0,74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 244,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,91%; Thời gian lưu không đối xứng = 9,15 phút [pak không đối xứng IA, pha động hexan:i-PrOH: DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5)]; [α]_D²³ = -6,04° (c 0,033, MeOH).

Tổng hợp methyl 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylat (chất trung gian 104, Pic-2):

Chất trung gian 104, pic-2 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất-1 (sơ đồ-2).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (196): Hợp chất có công thức (196) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,08 (br s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,65-6,67 (m, 1H), 4,44-4,68 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,38-3,64 (m, 1H), 2,71-2,92 (m, 2H), 2,13-2,54 (m, 3H), 1,45-1,78 (m, 11H), 1,40-1,43 (d, 3H), 0,90-0,93 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,11%.

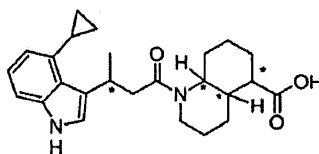
Ví dụ 197: axit 1-[3-(4-xyano-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (197):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (197): Hợp chất có công thức (197) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (br s, 1H), 11,48 (br s, 1H), 7,67-7,70 (d, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,17-7,22 (t, 1H), 4,45-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,30 (0,5H), 3,74-3,85 (m, 3H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 2H), 1,30-1,98 (m, 14H). LC-MS:

(M+H)⁺ = 394,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,0%.

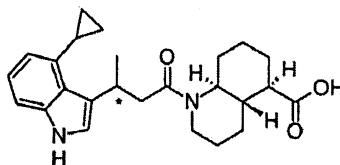
Ví dụ 198: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (HS_A_648, pic-1a) (198):



(198)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (198): hỗn hợp gồm các chất đồng phân 195 được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức 198. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,92 (br s, 1H), 7,10-7,13 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,67-6,69 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 0,5H), 4,45-4,48 (m, 0,5H), 4,16-4,18 (m, 1H), 3,00-3,62 (m, 1H), 2,69-2,96 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,37-1,92 (m, 11H), 1,33-1,35 (d, 3H), 0,92-0,95 (m, 2H), 0,83-0,88 (M, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,39%; Thời gian lưu không đối xứng = 12,44 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

Ví dụ 199: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (pic-1b) (199):

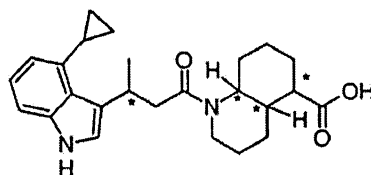


(199)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (199): hỗn hợp gồm các chất đồng phân 195 được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức 199. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,11 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,49-4,52 (m, 0,5H), 4,31-4,35 (m, 0,5H), 3,91-4,04 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,37-2,39 (m, 1H), 1,47-2,00 (M, 11H), 1,27-1,30 (d, 3H), 0,85-0,91 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,31%; Thời gian lưu không đối xứng = 14,93 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động:

hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)]. $[\alpha]_D^{24} = +111,84^\circ$ (c 0,001, MeOH).

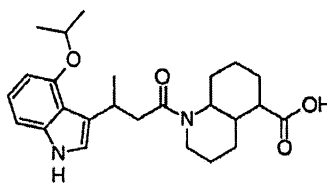
Ví dụ 200: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (pic-1c) (200):



(200)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (200): hỗn hợp gồm các chất đồng phân 195 được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra Hợp chất 200. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,57 (d, 1H), 4,54-4,56 (m, 0,5H), 4,30-4,34 (m, 0,5H), 3,89-4,06 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 2H), 2,26-2,29 (m, 1H), 1,35-1,98 (m, 11H), 1,28-1,31 (d, 3H), 0,87-0,91 (m, 2H), 0,70-0,74 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,22%; Thời gian lưu không đối xứng = 14,61 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

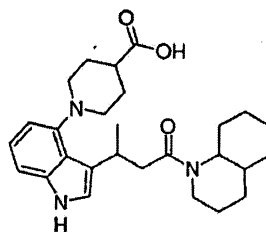
Ví dụ 201: axit 1-{3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (201):



(201)

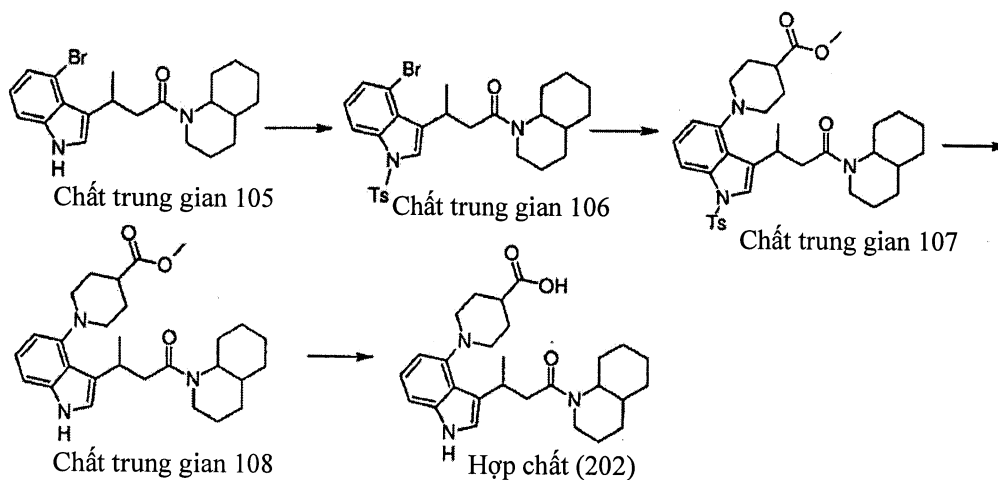
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (201): Hợp chất có công thức (201) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,0 (br s, 1H), 10,67 (br s, 1H), 6,83-6,92 (m, 3H), 6,40-6,43 (d, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 0,5H), 4,06-4,09 (m, 0,5H), 3,58-3,75 (m, 3H), 2,63-2,98 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,45-1,98 (m, 11H), 1,27-1,31 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 427,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,46%.

Ví dụ 202: axit 1-{3-[4-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indol-4-yl}piperidin-4-carboxylic (202):



(202)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-60



Quy trình tổng hợp chất trung gian 105:

Chất trung gian 105 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 106:

NaH (0,052g, 2,1mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa Chất trung gian 105 (0,35g, 1,09mmol) trong THF khan (4ml) ở 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút. Tosyl clorua (0,27g, 1,4mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng EtOAc để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 106 (260mg).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 107:

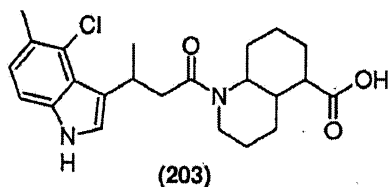
Metyl isonipecotat (0,10ml, 0,69mmol) và xezi cacbonat (0,46g, 1,39mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 106 (0,26g, 0,46mmol) trong đioxan (4ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được sục khí argon và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,085g, 0,009mmol), BINAP (0,015g, 0,023mmol) được bổ sung vào, sau đó được đun nóng ở 90°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 107 (150mg).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 108:

Chất trung gian 107 (0,15g, 0,29mmol) và amoni clorua (0,12g, 2,1mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa magie (0,3g, 12,3mmol) trong MeOH (18ml), và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 108 (50mg).

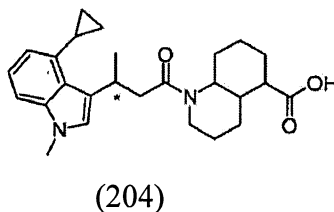
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (202): Dung dịch nước NaOH (0,021g, 0,53mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 108 (0,05g, 0,10mmol) trong THF:MeOH (2ml, theo tỷ lệ 1:1), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được đưa vào H_2O , được axit hóa bằng 10% trong nước KHSO_4 (độ pH=5), chiết bằng EtOAc, cô, và tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức 202 (10mg) ở dạng rắn màu nâu. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,95 (br s, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 4,46-4,61 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 0,5H), 3,58-3,60 (m, 0,5H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,30-1,94 (m, 20H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 452,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,62%.

Ví dụ 203: axit 1-[3-(4-clo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đeca hydroquinolin-5-carboxylic (203):

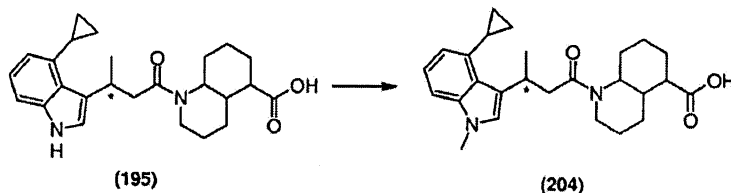


Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (203): Hợp chất có công thức (203) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,10 (br s, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,97-7,00 (d, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,20-4,34 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,30 (m, 2H), 1,30-1,90 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,11%.

Ví dụ 204: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (204):

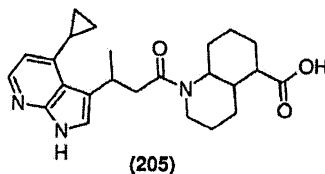


Sơ đồ quy trình tổng hợp-61



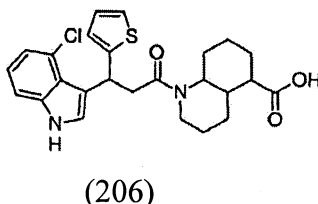
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (204): Hợp chất có công thức (204) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,10-7,12 (m, 2H), 6,88-6,91 (d, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 0,5H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,23-4,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 1H), 2,74-2,92 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,30-1,90 (m, 14H), 0,98-1,01 (m, 2H), 0,83-0,86 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,91%.

Ví dụ 205: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (205):



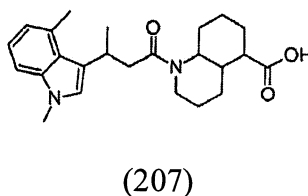
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (205): Hợp chất có công thức (205) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 11,01 (br s, 1H), 7,91-8,00 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,46-6,59 (m, 1H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,44-3,47 (0,5H), 3,15-3,19 (m, 0,5H), 2,84-2,95 (m, 1H), 2,37-2,54 (m, 2H), 1,55-1,85 (m, 6H), 1,45-1,47 (d, 3H), 1,30-1,40 (m, 5H), 0,94-0,97 (m, 2H), 0,78-0,83 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 410,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,14%.

Ví dụ 206: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (206):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (206): Hợp chất có công thức (206) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,13 (br s, 1H), 11,31 (br s, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,00-7,05 (t, 1H), 6,93-6,96 (d, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 5,54-5,56 (m, 1H), 4,43-4,45 (m, 0,5H), 4,19-4,26 (m, 0,5H), 4,01-4,03 (M, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 1H), 1,31-1,88 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 471,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,94%.

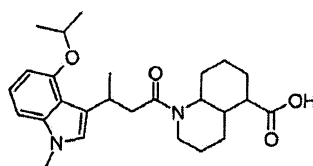
Ví dụ 207: axit 1-[3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (207):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (207): Hợp chất có công thức (207)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,05-7,12 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 4,73-4,77 (m, 0,5H), 4,52-4,56 (m, 0,5H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,41-2,57 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,49-1,90 (m, 11H), 1,39-1,41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,36%.

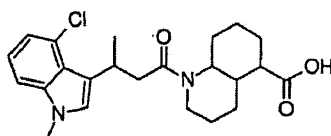
Ví dụ 208: axit 1-{3-[1-metyl-4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đeca-hydroquinolin-5-carboxylic (208):



(208)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (208): Hợp chất có công thức (208) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,01 (br s, 1H), 6,84-7,02 (m, 3H), 6,46-6,48 (m, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,45-4,50 (m, 0,5H), 4,30-4,33 (m, 0,5H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,66-3,05 (m, 3H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,45-1,98 (m, 11H), 1,30-1,42 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 441,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,01%.

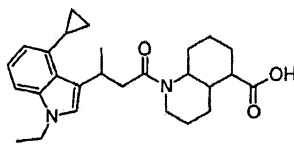
Ví dụ 209: axit 1-[3-(4-clo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đeca-hydroquinolin-5-carboxylic (209):



(209)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (209): Hợp chất có công thức (209) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,09-7,11 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,664,68 (m, 0,5H), 4,47-4,49 (m, 0,5H), 3,66 (s, 3H), 2,69-3,05 (m, 2H), 2,36-2,57 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,45-1,90 (m, 11H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,82%.

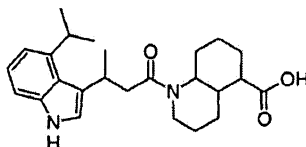
Ví dụ 210: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-etyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (210):



(210)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (210): Hợp chất có công thức (210) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (27) (sơ đồ 26). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,98-7,09 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,64-6,66 (d, 1H), 4,68-4,70 (m, 0,5H), 4,48-4,51 (m, 0,5H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,00-4,07 (q, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 2,68-2,98 (m, 2H), 2,39-2,58 (m, 2H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,40-1,97 (m, 11H), 1,34-1,36 (d, 3H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,75-0,81 (m, 5H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 437,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,31%.

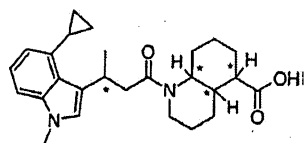
Ví dụ 211: axit 1-{3-[4-(propan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (211):



(211)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (211): Hợp chất có công thức (211) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (br s, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,74-4,77 (m, 0,5H), 4,53-4,56 (m, 0,5H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 2H), 2,44-3,04 (m, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,46-1,95 (m, 11H), 1,41-1,43 (d, 3H), 1,34-1,36 (d, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,44%.

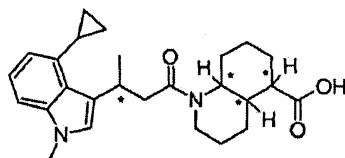
Ví dụ 212: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (pic-1) (212):



(212)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (212): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (204) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức 212. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,03-7,05 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 4,09-4,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,00-3,03 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,45-1,95 (m, 11H), 1,33-1,36 (d, 3H), 0,92-0,95 (m, 2H), 0,76-0,79 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,14%; Thời gian lưu không đối xứng = 19,99 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8,5:0,5:1,0)].

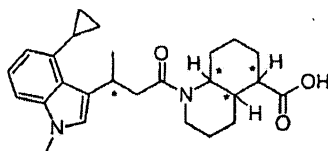
Ví dụ 213: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (pic-2) (213):



(213)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (213): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (204) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức 213. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,03-7,05 (m, 2H), 6,82-6,85 (d, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 0,5H), 4,44-4,49 (m, 0,5H), 4,15-4,16 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 1,38-1,82 (m, 11H), 1,31-1,34 (d, 3H), 0,92-0,94 (m, 2H), 0,76-0,80 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,30%; thời gian lưu không đối xứng = 27,35 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8,5:0,5:1,0)].

Ví dụ 214: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (pic-3) (214):

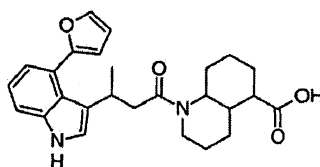


(214)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (214): hỗn hợp gồm các chất đồng phân

của hợp chất có công thức (204) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức 214. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,03-7,05 (m, 2H), 6,82-6,85 (d, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 0,5H), 4,46-4,49 (m, 0,5H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 1,38-1,82 (m, 11H), 1,31-1,34 (d, 3H), 0,92-0,94 (m, 2H), 0,76-0,80 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,00%; thời gian lưu không đối xứng = 30,61 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8,5:0,5:1,0)].

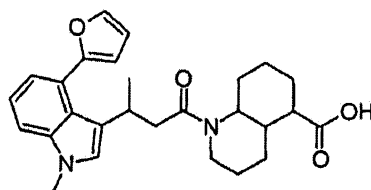
Ví dụ 215: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (215):



(215)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (215): Hợp chất có công thức (215) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,14 (br s, 1H), 11,08 (br s, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,39-7,41 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,11 (t, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,52-6,54 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 0,5H), 4,24-4,28 (m, 0,5H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,57-2,72 (m, 1H), 2,07-2,31 (m, 1H), 2,07-2,10 (m, 1H), 1,25-1,85 (m, 11H), 1,04-1,09 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,62%.

Ví dụ 216: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (216):

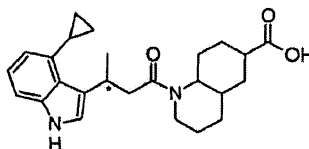


(216)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (216): Hợp chất có công thức (216) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (105) (sơ

đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,48 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,40-6,42 (m, 2H), 4,56-4,60 (m, 0,5H), 4,39-4,42 (m, 0,5H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,65-2,81 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 1,99-2,18 (m, 1H), 1,37-1,83 (m, 11H), 1,32-1,35 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,01%.

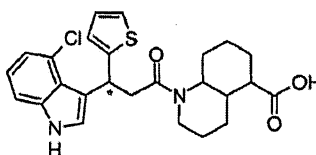
Ví dụ 217: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-6-carboxylic (217):



(217)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (217): Hợp chất có công thức (217) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (195) (sơ đồ 59). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,95 (br s, 1H), 7,10-7,12 (d, 1H), 6,99-7,01 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65-6,68 (d, 1H), 4,62-4,63 (m, 0,5H), 4,44-4,46 (m, 0,5H), 4,16-4,18 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,69-2,71 (m, 1H), 2,42-2,45 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 1,35-1,75 (m, 11H), 1,30-1,33 (d, 3H), 0,92-0,95 (m, 2H), 0,78-0,81 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,63%.

Ví dụ 218: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (pic-1) (218):

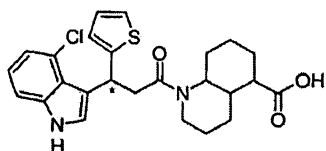


(218)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (218): Hợp chất có công thức (218) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (195) (sơ đồ 58). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,14 (br s, 1H), 11,31 (br s, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 5,48-5,55 (m, 1H), 4,42-4,44 (m, 0,5H), 4,22-4,26 (m, 0,5H), 4,00-

4,04 (m, 0,5H), 3,78-3,83 (m, 0,5H), 2,95-3,16 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 1,32-1,92 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,98%.

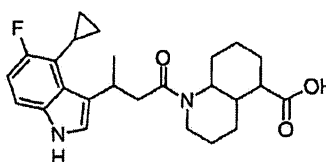
Ví dụ 219: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (pic-2) (219):



(219)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (219): Hợp chất có công thức (219) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (196) (sơ đồ 59). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,15 (br s, 1H), 11,34 (br s, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,94-6,96 (d, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 5,56-5,58 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 0,5H), 4,21-4,23 (m, 0,5H), 4,00-4,04 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,33-1,80 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,48%.

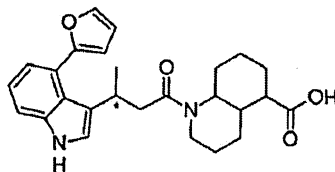
Ví dụ 220: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-5-flo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-5-carboxylic (220):



(220)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (220): Hợp chất có công thức (220) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,02 (br s, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 6,80-6,87 (t, 1H), 4,72-4,74 (m, 0,5H), 4,50-4,54 (m, 0,5H), 4,18-4,20 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 2,80-3,07 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 1,45-1,86 (11H), 1,39-1,42 (d, 3H), 1,06-1,08 (m, 2H), 0,88-0,92 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 427,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,0%.

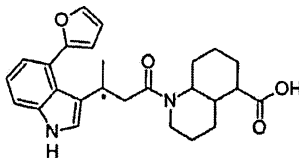
Ví dụ 221: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (221):



(221)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (221): Hợp chất có công thức (221) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (195) (sơ đồ 58). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,20 (br s, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 6,48-6,50 (m, 2H), 4,66-4,69 (m, 0,5H), 4,43-4,45 (m, 0,5H), 4,11-4,32 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 1,40-1,80 (m, 11H), 1,28-1,31 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,74%.

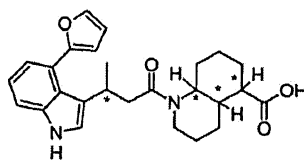
Ví dụ 222: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (222):



(222)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (222): Hợp chất có công thức (222) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (196) (sơ đồ 59). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,27 (br s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 3H), 6,48-6,50 (d, 1H), 4,63-4,67 (m, 0,5H), 4,46-4,49 (m, 0,5H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 2H), 1,40-1,86 (m, 11H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,83%.

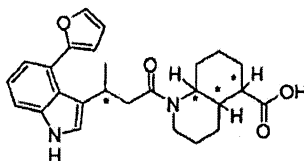
Ví dụ 223: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (223):



(223)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (223): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (221) được tách theo phương pháp sắc ký không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (223). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,57-7,60 (d, 1H), 7,37-7,42 (t, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,52-6,53 (m, 1H), 6,46-6,47 (m, 1H), 4,28-4,31 (d, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 1H), 2,02-2,06 (m, 1H), 1,28-1,80 (m, 11H), 1,21-1,23 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 100%. Thời gian lưu không đối xứng = 19,31 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8,5:1:0,5)].

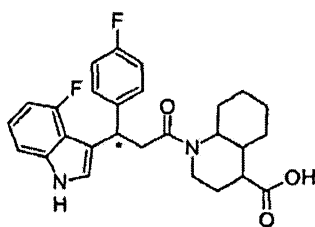
Ví dụ 224: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (224):



(224)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (224): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (221) được tách theo phương pháp sắc ký không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (224). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,14 (br s, 1H), 7,44-7,49 (d, 1H), 7,32-7,34 (d, 1H), 7,08-7,12 (m, 3H), 6,41-6,44 (d, 2H), 4,56-4,61 (m, 0,5H), 4,39-4,43 (m, 0,5H), 4,20 (4,25 (dd, 0,5H), 4,01-4,10 (m, 0,5H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,28-2,30 (m, 1H), 1,48-1,80 (m, 11H), 1,35-1,37 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,72%. Thời gian lưu không đối xứng = 23,19 phút [Cột: Pak không đối xứng IC; pha động: hexan: IPA:DCM (theo tỷ lệ 8,5:1:0,5)].

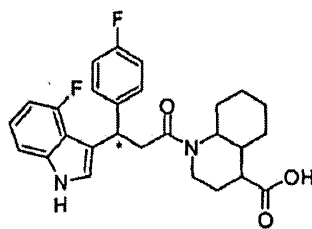
Ví dụ 225: axit 1-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-florophenyl)propanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-1) (225):



(225)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (225): Hợp chất có công thức (225) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (195) (sơ đồ 58), ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (br s, 1H), 11,19 (br s, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,13-7,16 (d, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,59-6,65 (dd, 1H), 4,84 (br s, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 2,94-3,21 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 1H), 1,40-1,90 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 467,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,38%.

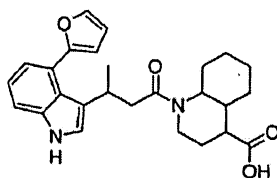
Ví dụ 226: axit 1-[3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-florophenyl)propanoyl]decahydroquinolin-4-carboxylic (pic-2) (226):



(226)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (226): Hợp chất có công thức (226) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (196) (sơ đồ 59), ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,24 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,25-7,29 (t, 2H), 7,13-7,16 (d, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,59-6,66 (dd, 1H), 4,84 (br s, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 2,93-3,21 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H), 1,28-1,91 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 467,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 100%.

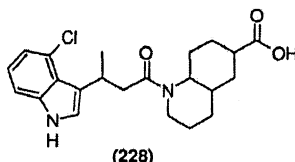
Ví dụ 227: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-4-carboxylic (227):



(227)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (227): Hợp chất có công thức (227) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,39 (br s, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 2,39-2,58 (m, 3H), 2,23-2,29 (m, 2H), 1,45-1,87 (m, 11H), 1,41-1,43 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,43%.

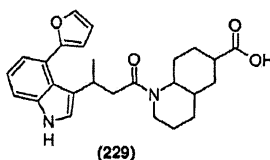
Ví dụ 228: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-6-carboxylic (228):



(228)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (228): Hợp chất có công thức (228) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,19 (br s, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 3H), 4,27-4,68 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 1H), 2,80-3,02 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 1,50-1,89 (m, 11H), 1,45-1,47 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 403,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,02%.

Ví dụ 229: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-6-carboxylic (229):

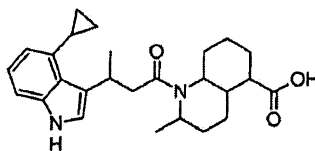


(229)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (229): Hợp chất có công thức (229) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,19 (br s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,48-6,49 (d, 2H), 4,27-4,32 (dd, 0,5H), 4,11-4,17

(d, 0,5H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 3H), 1,47-1,87 (m, 14H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,67%.

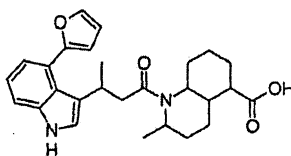
Ví dụ 230: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-metylđecahydroquinolin-5-carboxylic (230):



(230)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (230): Hợp chất có công thức (230) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51), ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,16 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13-7,15 (d, 1H), 6,88-6,94 (t, 1H), 6,55-6,58 (t, 1H), 4,58-4,62 (t, 0,5H), 4,41-4,45 (m, 0,5H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 2,58-2,93 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 2H), 1,33-1,99 (m, 11H), 1,27-1,30 (d, 3H), 1,06-1,08 (d, 3H), 0,90-0,96 (m, 2H), 0,65-0,72 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 423,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,0%.

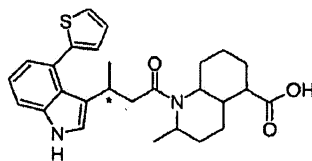
Ví dụ 231: axit 1-{3-[4-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-2-metylđecahydroquinolin-5-carboxylic (231):



(231)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (231): Hợp chất có công thức (231) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 12,11 (br s, 1H), 11,09 (br s, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,39-7,42 (d, 1H), 7,23-7,26 (d, 1H), 7,06-7,12 (t, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 6,51-6,53 (m, 2H), 4,49-4,51 (m, 0,5H), 4,33-4,45 (m, 0,5H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,37-1,94 (m, 11H), 1,15-1,18 (d, 3H), 1,02-1,05 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 449,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,27%.

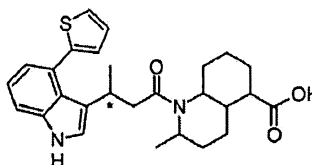
Ví dụ 232: axit 2-metyl-1-{3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-decahydroquinolin-5-carboxylic (232):



(232)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (232): Hợp chất có công thức (232) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (195) (sơ đồ 58), ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,23 (br s, 1H), 7,317,41 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 5H), 4,62-4,64 (m, 0,5H), 4,47-4,51 (m, 0,5H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,25-1,75 (m, 11H), 1,14-1,16 (d, 3H), 1,09-1,11 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 465,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,26%.

Ví dụ 233: axit 2-metyl-1-{3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-decahydroquinolin-5-carboxylic (233):

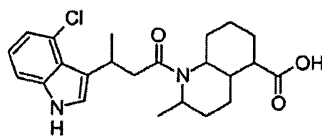


(233)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (233): Hợp chất có công thức (233) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (196) (sơ đồ 59). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,47 (br s, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,00-7,11 (m, 5H), 4,56-4,57 (m, 0,5H), 4,41-4,43 (m, 0,5H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,42-3,44 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,34-1,68 (m, 11H), 1,00-1,03 (d, 3H), 0,98-1,00 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 465,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,31%.

Ví dụ 234: axit 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-metyldecahydroquinolin-5-carboxylic (234):

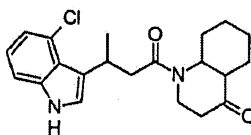
21571



(234)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (234): Hợp chất có công thức (234) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,14 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 4,58-4,60 (m, 0,5H), 4,41-4,43 (m, 0,5H), 3,99-4,01 (m, 1H), 2,72-2,93 (m, 2H), 2,25-2,27 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,30-1,72 (m, 11H), 1,15-1,17 (d, 3H), 1,07-1,09 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,11%.

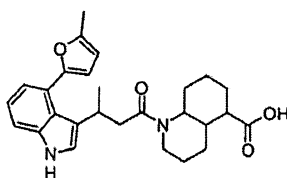
Ví dụ 235: 1-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]octahydroquinolin-4(1*H*)-on (235):



(235)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (235): Hợp chất có công thức (235) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (26) (sơ đồ 25), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,18 (br s, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,01-7,03 (d, 2H), 4,91-4,95 (m, 0,5H), 4,62-4,68 (m, 0,5H), 4,08-4,11 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 1H), 3,31-3,46 (m, 0,5H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,48-2,70 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 3H), 1,53-1,70 (m, 8H), 1,46-1,48 (d, 3H), 1,41-1,43 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,62%.

Ví dụ 236: axit 1-{3-[4-(5-metylfuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]}butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (236):

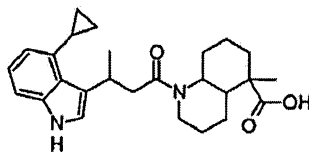


(236)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (236): Hợp chất có công thức (236) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ

đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,19 (br s, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 6,29-6,33 (m, 1H), 5,98-6,00 (m, 1H), 4,58-4,60 (m, 0,5H), 4,37-4,42 (m, 0,5H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05-2,07 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,24-1,80 (m, 11H), 1,18-1,20 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,32%.

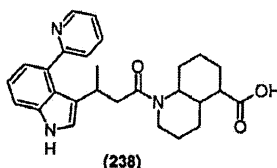
Ví dụ 237: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]-5-metylđecahydroquinolin-5-carboxylic (237):



(237)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (237): Hợp chất có công thức (237) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,20 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 7,12-7,15 (d, 2H), 6,88-6,92 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,69-3,87 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2H), 1,49-1,98 (m, 10H), 1,28 (s, 3H), 1,24-1,26 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,85%.

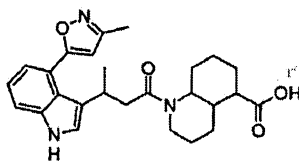
Ví dụ 238: axit 1-{3-[4-(pyridin-2-yl)-1H-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (238):



(238)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (238): Hợp chất có công thức (238) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,15 (br s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,82-7,87 (t, 1H), 7,51-7,53 (d, 1H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10-7,15 (t, 1H), 6,90-6,92 (d, 1H), 4,37-4,40 (m, 0,5H), 4,16-4,20 (m, 0,5H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 1,45-2,00 (m, 11H), 1,33-1,37 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 446,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,69%.

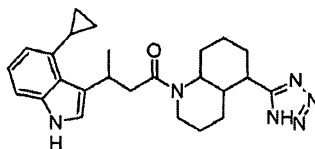
Ví dụ 239: axit 1-{3-[4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-decahydroquinolin-5-carboxylic (239):



(239)

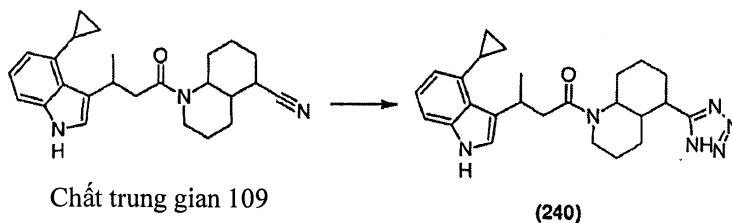
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (239): Hợp chất có công thức (239) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,28 (br s, 1H), 7,48-7,51 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,46-4,50 (m, 0,5H), 4,20-4,25 (dd, 1H), 4,04-4,08 (dd, 1H), 3,84-3,86 (m, 0,5H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,35-1,90 (m, 14H). LC-MS: (M+H)⁺ = 450,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,79%.

Ví dụ 240: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)octahydroquinolin-1(2*H*)-yl]butan-1-on (240):



(240)

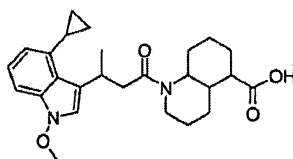
Sơ đồ quy trình tổng hợp-62



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (240): NaN₃ (25mg, 0,38mmol) và amoni clorua (15mg, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 109 (30mg, 0,077mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở 110°C trong thời gian 48 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và

chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (240) (2,5mg) ở dạng nguyên liệu gồm màu nâu. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,03 (br s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 6,63-6,70 (m, 1H), 5,20-5,27 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 2,77-2,97 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,45-1,90 (m, 11H), 1,37-1,40 (d, 3H), 0,70-0,90 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 431,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,69%.

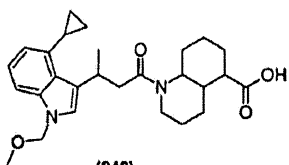
Ví dụ 241: axit 1-[3-(4-xyclopropyl-1-metoxi-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (241):



(241)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (241): Hợp chất có công thức (241) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,10 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,65-6,68 (d, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52-3,65 (m, 1H), 2,61-2,82 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 1H), 0,7-1,90 (m, 18H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 439,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,8%.

Ví dụ 242: axit 1-{3-[4-xyclopropyl-1-(metoxymetyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (242):

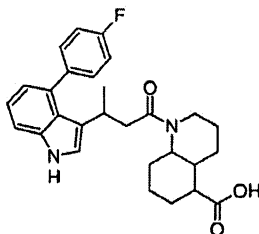


(242)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (242): Hợp chất có công thức (242) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,23 (s, 1H), 7,02-7,07 (t, 1H), 6,94-6,97 (d, 1H), 6,70-6,72 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,62-4,69 (m, 0,5H), 4,49-4,52 (m, 0,5H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,39-,80 (m, 11H), 1,32-1,35 (d, 3H), 0,94-0,96 (m, 2H), 0,73-

0,77 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 451,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,13%.

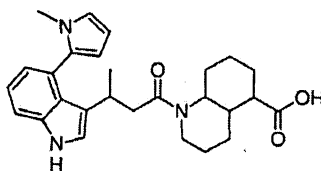
Ví dụ 243: axit 1-{3-[4-(4-florophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-đecahydroquinolin-5-carboxylic (243):



(243)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (243): Hợp chất có công thức (243) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,25 (br s, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,18-7,22 (t, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 6,90-6,93 (d, 1H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,36-4,39 (m, 0,5H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 2,52-2,77 (m, 2H), 2,31-2,40 (dd, 1H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,36-1,96 (m, 10H), 1,13-1,15 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,0%.

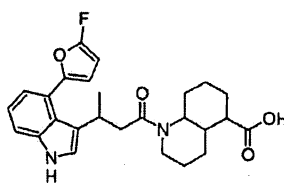
Ví dụ 244: axit 1-{3-[4-(1-metyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-đecahydroquinolin-5-carboxylic (244):



(244)

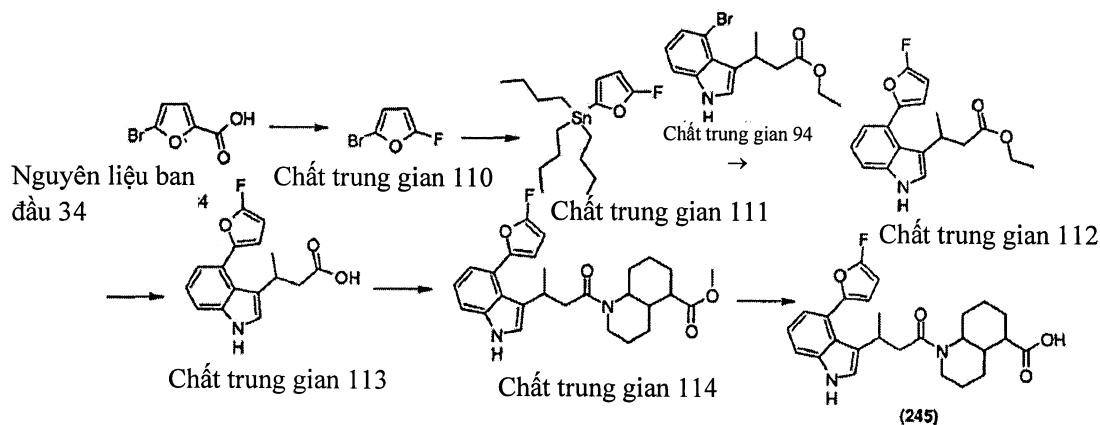
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (244): Hợp chất có công thức (244) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). LC-MS: (M-H)⁺ = 448,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 84,68%.

Ví dụ 245: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-đecahydroquinolin-5-carboxylic (245):



(245)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-63



Quy trình tổng hợp chất trung gian 110:

Vào dung dịch được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 34 (1,0g, 5,26mmol) trong nước (5ml) natri bicacbonat (1,06g, 12,6mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. n-hexan (5ml), tiếp theo là selectfluor (2,23g, 6,31mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 10°C và khuấy trong thời gian 2 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau khi phản ứng, lớp hexan được tách và làm khô trên MgSO_4 khan để tạo ra dung dịch hexan chất trung gian 110 thô, mà được đưa sang bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 111:

2,5M n-BuLi (2,52ml, 6,31mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 110 dung dịch hexan (0,863g, 5,26mmol) trong ete (5ml) ở -78°C và khuấy trong thời gian 20 phút. Tributyltin clorua (1,56ml, 5,78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 10 phút ở -78°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaOH 1N, dung dịch và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô chất trung gian 111 (0,95g) ở dạng lỏng màu nâu.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 112:

Khí argon được sục vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 110 (0,050g,

0,16mmol), và chất trung gian 111 (0,060g, 0,16mmol) trong toluen trong thời gian 15 phút, sau đó chất xúc tác PdCl_2 (Dppf) (0,013g, 0,016mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, phản ứng được thực hiện trong điều kiện vi sóng trong thời gian 30 phút ở 130°C . Sau khi phản ứng, được tối bằng nước và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế tiếp bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra 0,035g chất trung gian 112 ở dạng lỏng màu nâu).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 113:

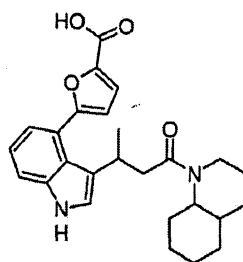
Chất trung gian 113 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 114:

Chất trung gian 114 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất-1 (sơ đồ 2).

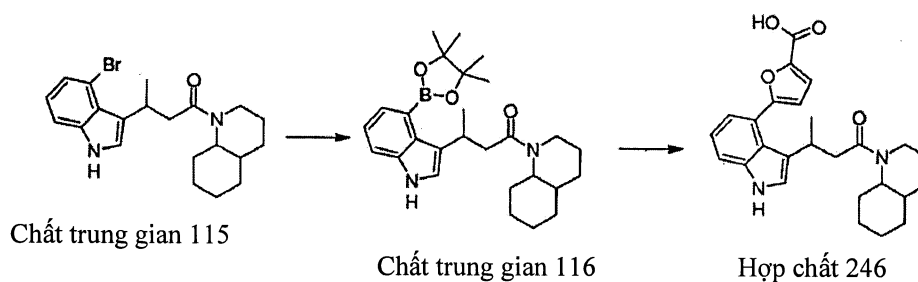
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (245): Hợp chất có công thức (245) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,24 (br s, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 6,37-6,39 (m, 1H), 5,51-5,54 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 0,5H), 4,48-4,52 (m, 0,5H), 3,60-3,61 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,41-1,86 (m, 10H), 1,31-1,34 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 453,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,87%.

Ví dụ 246: axit 5-{3-[4-(octahydroquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1H-indol-4-yl}furan-2-carboxylic (246):



(246)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-64

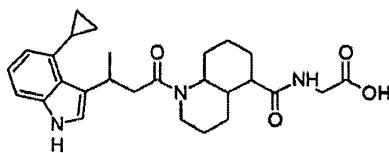


Quy trình tổng hợp chất trung gian 116:

Bis(pinacolato)đibo (0,25g, 0,99mmol), và KOAc (0,145g, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 115 (0,2g, 0,49mmol) trong đioxan (5ml), và sau đó dung dịch phản ứng được sục khí argon. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,040g, 0,049mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và đun nóng ở 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O , chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 116 (100mg) ở dạng nguyên liệu gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (246): axit 2-bromfuroic (0,084g, 0,44mmol) và Cs_2CO_3 (0,28g, 0,88mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 116 (0,1g, 0,22mmol) trong đioxan: H_2O (5ml, theo tỷ lệ 8:2), và sau đó dung dịch phản ứng được sục khí argon. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,018g, 0,022mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và đun nóng ở 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O , chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức 246 (12mg) ở dạng rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,59 (br s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 6,62-6,64 (m, 1H), 4,53-4,56 (m, 0,5H), 4,42-4,47 (m, 0,5H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,29-2,31 (m, 1H), 1,47-1,87 (m, 13H), 1,41-1,44 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 435,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,33%.

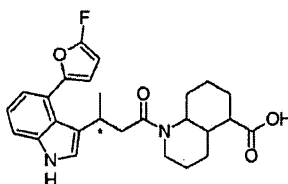
Ví dụ 247: *N*-({1-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-yl}carbonyl)glyxin (247):



(247)

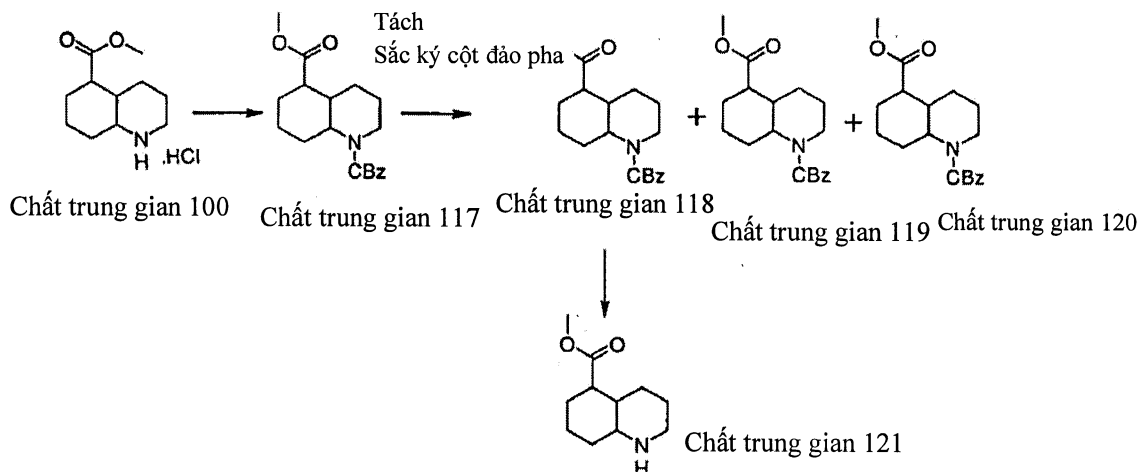
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (247): Hợp chất có công thức (247) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,30 (brs, 1H), 10,79 (br s, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 0,5H), 4,31-4,33 (m, 0,5H), 4,02-4,05 (m, 1H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,37-1,75 (m, 10H), 1,31-,34 (d, 3H), 0,84-0,88 (m, 2H), 0,72-0,76 (m, 2H). LC-MS: (M-H) $^+$ = 466,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,3%.

Ví dụ 248: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (248):



(248)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-65



Quy trình tổng hợp chất trung gian 117:

50ml TEA (31,39g, 310mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất

trung gian 100 (14,5g, 62,0mmol) trong DCM (250ml), tiếp theo là benzyl clorofomat (15,87g, 93,1mmol) ở 0°C. Sau đó, nó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế tiếp bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra 20g chất trung gian 117 ở dạng lỏng màu nâu pate.

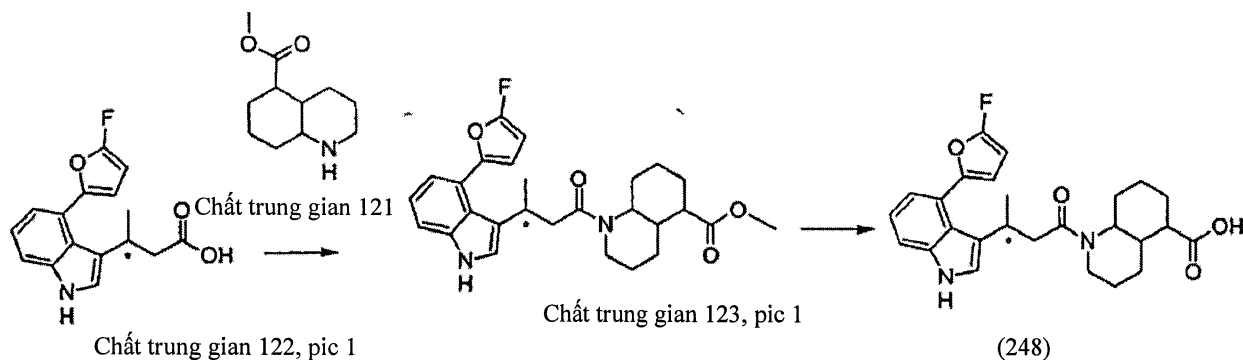
Quy trình tách chất trung gian 118:

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân của chất trung gian 117 (20g) được tách bằng cách áp dụng sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha để tạo ra 6,4g chất trung gian 118: sắc ký lỏng cao áp: [Cột: Phenomenex Luna C-18, Pha động: 0,1% axit formic trong H₂O và MeCN (theo tỷ lệ 1:1), thời gian lưu = 15,40 phút].

Quy trình tổng hợp chất trung gian 121:

Dung dịch đã khuấy chứa chất trung gian 118 (6,4g, 19,33mmol) trong MeOH (70ml) được sục khí N₂, và sau đó 10%Pd-C (1,2g, 10% trọng lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong khí quyển hydro trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và cô để tạo ra chất trung gian 121 (3,79g) ở dạng rắn màu trắng.

Sơ đồ quy trình tổng hợp-66



Quy trình tổng hợp chất trung gian 122, Pic-1:

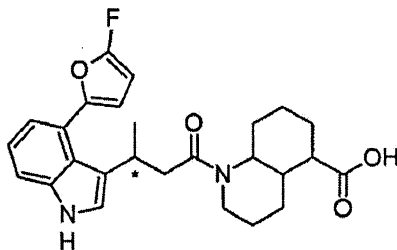
Chất trung gian 122, pic-1 được tổng hợp theo quy trình được áp dụng để tạo ra chất trung gian 90 (Pic-1) (sơ đồ 54).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 123, Pic-1:

Chất trung gian 123, pic-1 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 91 (Pic-1) (sơ đồ 54).

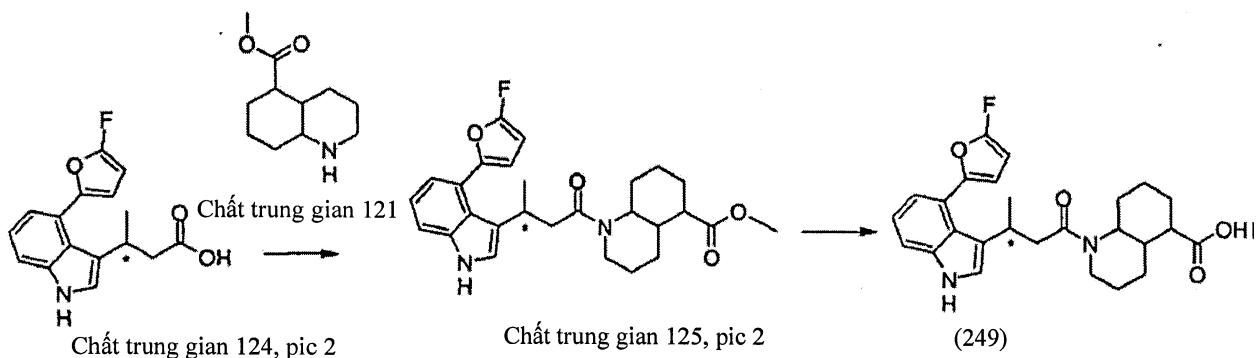
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (248): Hợp chất có công thức (248) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,33-7,37 (m, 1H), 7,12-7,14 (d, 1H), 7,01-7,05 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,30-6,33 (m, 1H), 5,53-5,56 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 0,5H), 4,23-4,28 (m, 0,5H), 3,43-3,57 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,46-2,73 (m, 2H), 2,17-2,36 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,49-1,78 (m, 10H), 1,37-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 453,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,80%.

Ví dụ 249: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (249):



(249)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-67



Quy trình tổng hợp chất trung gian 124, Pic-2:

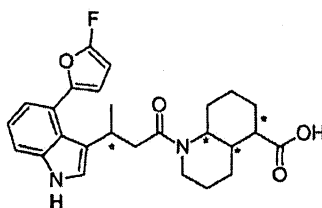
Chất trung gian 124, pic-2 được tổng hợp theo quy trình được áp dụng để tạo ra chất trung gian 92 (Pic-2) (sơ đồ 55).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 125, Pic-2:

Chất trung gian 125, pic-2 được tổng hợp theo quy trình được áp dụng để tạo ra chất trung gian 93 (Pic-2) (sơ đồ 55).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (249): Hợp chất có công thức (249) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,24 (br s, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 6,35-6,38 (m, 1H), 5,50-5,54 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 0,5H), 4,48-4,52 (0,5H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 1,48-1,87 (m, 10H), 1,41-1,43 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 453,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,07%.

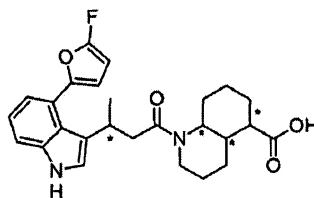
Ví dụ 250: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (250):



(250)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (250): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (248) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (250). ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,39-7,45 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01-7,15 (m, 2H), 6,39-6,41 (m, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 4,53-4,57 (d, 0,5H), 4,30-4,34 (d, 0,5H), 3,50-3,59 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,00-2,21 (m, 1H), 1,46-1,73 (m, 10H), 1,37-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 453,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,29%; độ tinh khiết không đối xứng = 94,75% [cột: Chiralpak IC,; pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5); thời gian lưu = 10,88 phút].

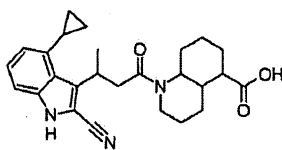
Ví dụ 251: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (251):



(251)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (251): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (248) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (251). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,32 (br s, 1H), 7,32-7,35 (d, 1H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,29-6,32 (m, 1H), 5,43-5,46 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 0,5H), 4,39-4,44 (m, 0,5H), 3,52-3,56 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,61-2,70 m, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,45-1,79 (m, 10H), 1,37-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 453,4$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,81%. độ tinh khiết không đối xứng = 99,52% [cột: Chiralpak IC,; pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5); thời gian lưu = 13,71 min].

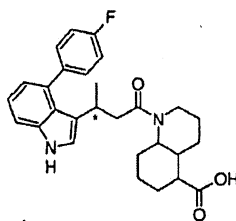
Ví dụ 252: axit 1-[3-(2-xyano-4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl] decahydroquinolin-5-carboxylic (252):



(252)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (252): Hợp chất có công thức (252) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,75 (br s, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 6,90-6,92 (d, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,40-4,53 (m, 0,5H), 3,78-4,01 (m, 1H), 3,01-3,27 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,22 (2,36 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,52-1,85 (m, 10H), 1,46-1,49 (d, 3H), 1,01-1,04 (m, 2H), 0,84-0,87 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 434,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,78%.

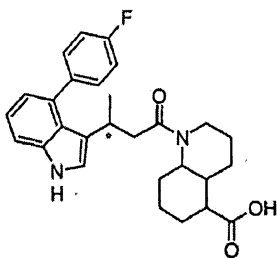
Ví dụ 253: axit 1-{3-[4-(4-florophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl} decahydroquinolin-5-carboxylic (253):



(253)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (253): Hợp chất có công thức (253) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (159, pic-1) (sơ đồ 53-54). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,27 (br s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,36-7,39 (d, 1H), 7,14-7,20 (t, 1H), 7,08-7,14 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,37-4,39 (m, 0,5H), 3,06-3,32 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,39-1,93 (m, 10H), 1,13-1,15 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M-H})^+ = 463,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,23%,

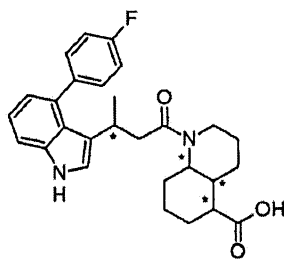
Ví dụ 254: axit 1-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (254):



(254)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (254): Hợp chất có công thức (254) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (160, pic-2) (sơ đồ 53 và 55). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,30 (br s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,36-7,39 (d, 1H), 7,17-7,22 (t, 1H), 7,07-7,14 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,37-4,39 (m, 0,5H), 3,11-3,32 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,39-1,90 (m, 10H), 1,13-1,15 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M-H})^+ = 463,3$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC = 96,95%.

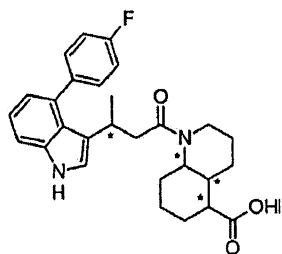
Ví dụ 255: axit 1-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (255):



(255)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (255): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (253) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (255). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,21 (br s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,29-7,32 (d, 1H), 7,13-7,17 (d, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 6,81-6,90 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 0,5H), 4,28-4,32 (m, 0,5H), 3,24-3,46 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,33-2,67 (m, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,41-1,74 (m, 10H), 1,05-1,08 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 463,4$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,7%; độ tinh khiết không đối xứng = 90,74% [cột: Chiralpak IC; pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5); thời gian lưu = 16,87 phút].

Ví dụ 256: axit 1-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (256):

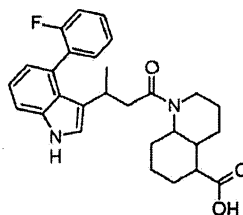


(256)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (256): hỗn hợp gồm các chất đồng phân của (253) được tách bằng cách áp dụng sắc ký cột không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (256). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,15 (br s, 1H), 11,04 (br s, 1H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,06-7,11 (t, 1H), 6,73-6,75 (d, 1H), 4,36-4,40 (m, 0,5H), 4,17-4,21 (m, 0,5H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,04-3,06 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,35-1,94 (m, 10H), 1,20-1,24 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 463,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,51%; độ tinh khiết không đối xứng = 89,64% [cột: Chiralpak IC; pha động: hexan:

IPA: DCM (theo tỷ lệ 8,5:1,0:0,5); thời gian lưu = 12,92 min].

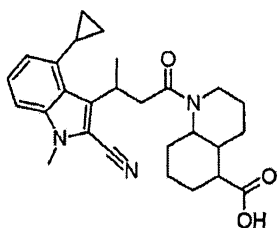
Ví dụ 257: axit 1-{3-[4-(2-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}decahydroquinolin-5-carboxylic (257):



(257)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (257): Hợp chất có công thức (257) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,22 (br s, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,03-7,16 (m, 4H), 6,86-6,91 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 0,5H), 4,29-4,34 (m, 0,5H), 3,22-3,25 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,36-2,50 (m, 2H), 2,06-2,23 (m, 2H), 1,34-1,75 (m, 10H), 1,09-1,11 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,78%.

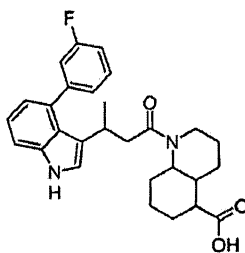
Ví dụ 258: axit 1-[3-(2-cyano-4-cyclopropyl-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (258):



(258)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (258): Hợp chất có công thức (258) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,16-7,21 (t, 1H), 7,04-7,07 (d, 1H), 6,85-6,87 (d, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,84-3,01 (m, 2H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,09-2,27 (m, 2H), 1,47-1,80 (m, 10H), 1,40-1,43 (d, 3H), 0,97-1,00 (m, 2H), 0,76-0,79 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 448,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,99%.

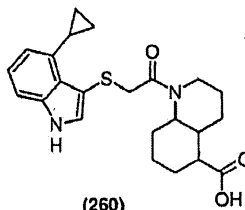
Ví dụ 259: axit 1-{3-[4-(3-florophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (259):



(259)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (259): Hợp chất có công thức (259) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,50 (br s, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 4,46-4,47 (m, 0,5H), 4,21-4,25 (m, 0,5H), 3,12-3,14 (m, 1H), 3,02-3,05 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 1,37-1,72 (m, 10H), 1,09-1,11 (d, 3H). LC-MS: (M-H)⁺ = 463,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,6%.

Ví dụ 260: axit 1-{[(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)sulfanyl] axetyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (260):

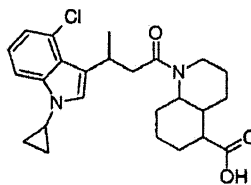


(260)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (260): Hợp chất có công thức (260) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,33 (br s, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,59-6,62 (d, 1H), 4,57-4,61 (m, 0,5H), 4,41-4,46 (m, 0,5H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 1,92-1,94 (m, 1H), 1,35-1,74 (m, 10H), 1,00-1,03 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H). LC-MS: (M-H)⁺ = 413,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,65%.

Ví dụ 261: axit 1-[3-(4-clo-1-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]đecahydroquinolin-

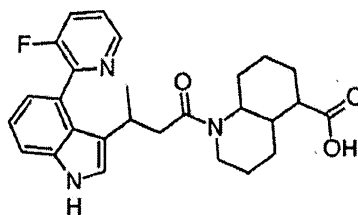
in-5-carboxylic (261):



(261)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (261): Hợp chất có công thức (261) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,38 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 3H), 4,62-4,68 (, 0,5H), 4,20-4,26 (m, 0,5H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,83-2,89 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 3H), 2,19-2,23 (m, 1H), 1,38-1,79 (m, 10H), 1,34-1,36 (d, 3H), 0,98-1,00 (m, 2H), 0,91-0,92 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M} - \text{H})^+ = 443,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,77%.

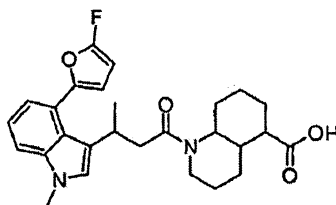
Ví dụ 262: axit 1-{3-[4-(3-flopyridin-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}đecahydroquinolin-5-carboxylic (262):



(262)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (262): Hợp chất có công thức (262) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,01 (br s, 1H), 11,09 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,47-,50 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,17 (t, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 4,14-4,38 (m, 0,5H), 3,70-3,78 (m, 0,5H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 1H), 1,33-1,70 (m, 10H), 1,13-1,17 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M} - \text{H})^+ = 464,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,01%.

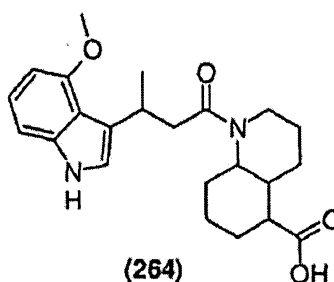
Ví dụ 263: axit 1-{3-[4-(5-flofuran-2-yl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-đecahydroquinolin-5-carboxylic (263):



(263)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (263): Hợp chất có công thức (263) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,29 (m, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,28-6,30 (m, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 0,5H), 4,49-4,43 (m, 0,5H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 2H), 2,54-2,58 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,49-1,85 (m, 10H), 1,33-1,36 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 467,4$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,0%.

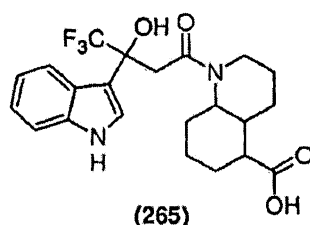
Ví dụ 264: axit 1-[3-(4-methoxy-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (264):



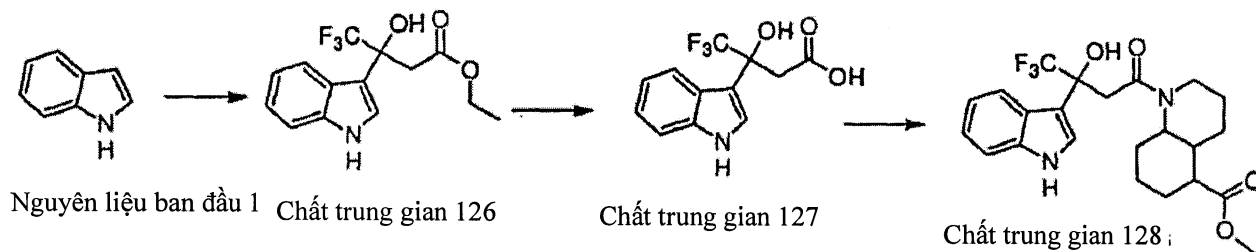
(264)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (264): Hợp chất có công thức (264) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,13 (br s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 6,92-6,93 (d, 1H), 6,43-6,46 (d, 1H), 4,52-4,56 (m, 0,5H), 4,30-4,34 (m, 0,5H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,63 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 2,16-2,39 (m, 1H), 1,44-1,90 (m, 10H), 1,37-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 399,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,44%.

Ví dụ 265: axit 1-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-decahydroquinolin-5-carboxylic (265):



Sơ đồ quy trình tổng hợp-68



Quy trình tổng hợp chất trung gian 126:

Montmorillonite K 10 (15g) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 1 (3,0g, 25,6mmol) trong toluen (50ml) và đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (LC-MS), chất xúc tác được lọc qua phễu xốp, dịch lọc được pha loãng bằng H₂O và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 126 thô (5g), mà được đưa sang bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 127:

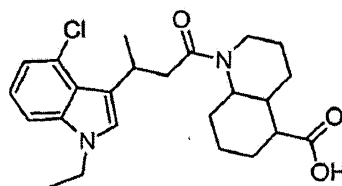
Chất trung gian 127 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 128:

Chất trung gian 128 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức 1 (sơ đồ 2).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (265): Hợp chất có công thức (265) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,25 (br s, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,37-4,41 (m, 0,5H), 3,50-3,75 (m, 1H), 3,37-3,45 (d, 1H), 3,04-3,13 (d, 1H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 1,43-1,90 (m, 10H). LC-MS: (M-H)⁺ = 439,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,26%.

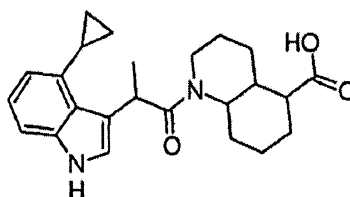
Ví dụ 266: axit 1-[3-(4-clo-1-etyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]decahydroquinolin-5-carboxylic (266):



(266)

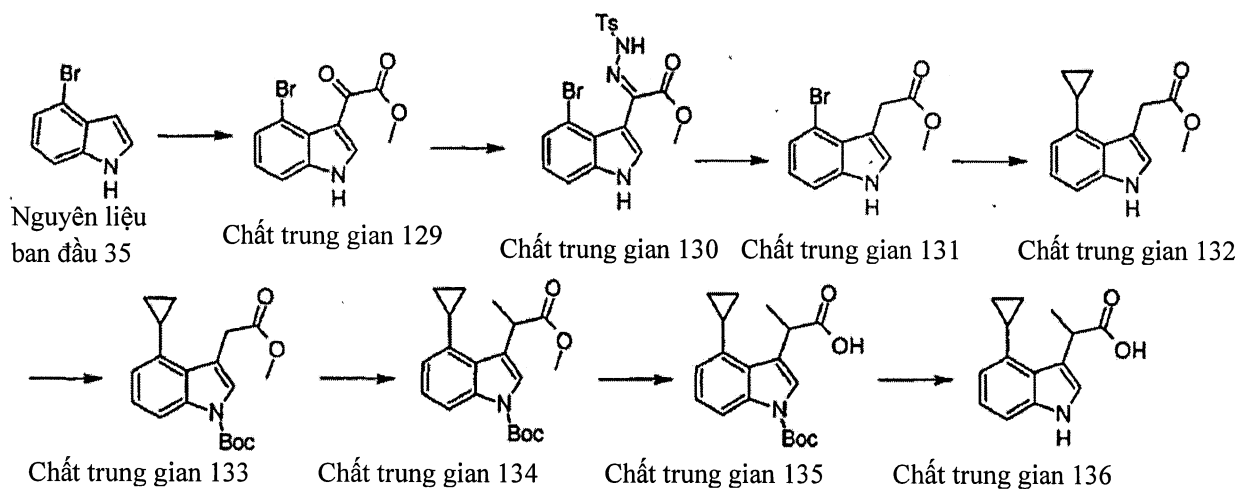
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (266): Hợp chất có công thức (266) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,10 (br s, 1H), 7,39-7,42 (d, 3H), 7,33-7,36 (d, 3H), 7,05-7,10 (t, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 4,46-4,48 (m, 0,5H), 4,27-4,29 (m, 0,5H), 4,13-4,18 (m, 2H), 3,96-3,98 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 1H), 1,14-1,20 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 10H), 1,26-1,32 (m, 6H). LC-MS: (M-H)⁺ = 431,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,81%.

Ví dụ 267: axit 1-(2-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)propanoyl)decahydroquinolin-5-carboxylic (267):



(267)

Sơ đồ quy trình tổng hợp-69



Quy trình tổng hợp chất trung gian 129:

oxalyl clorua (23,2ml, 268mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 35 (40g, 206mmol) trong ete (400ml) ở 0°C, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và rửa bằng ete để tạo ra nguyên liệu rắn (42g), mà được xử lý bằng MeOH (28ml) trong ete (200ml) ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng hexan, chất kết tủa thu được được lọc và làm khô để tạo ra chất trung gian 129 (35g) ở dạng rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 130:

Tosyl hydrazin (23,1g, 129mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 129 (35g, 129mmol) trong MeOH (350ml) và hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra hỗn hợp thô, mà được pha loãng bằng H₂O, chiết bằng DCM và cô để tạo ra chất trung gian 130 (35g) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 131:

NaBH₄ (1,8g, 46mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian 131 (14g, 31mmol) trong THF (140ml), ở 0°C và tiếp tục để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng DCM và cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải được bằng hỗn hợp gồm hexan, EtOAc để tạo ra chất trung gian 131 (3g) ở dạng lỏng màu vàng nhạt.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 132:

Chất trung gian 132 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 95 (sơ đồ 56).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 133:

Chất trung gian 133 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 72 (sơ đồ 47).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 134:

Chất trung gian 134 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất

trung gian 5 (sơ đồ 3).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 135:

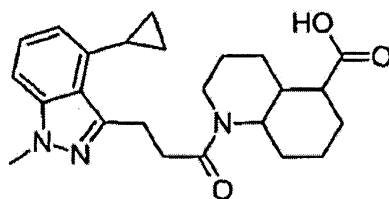
Chất trung gian 135 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 3 (sơ đồ 1).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 136:

Chất trung gian 136 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 75 (sơ đồ 47).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (267): Hợp chất có công thức (267) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (105) (sơ đồ 51). LC-MS: (M-H)⁺ = 395,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,32%.

Ví dụ 268: axit 1-(3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1H-indazol-3-yl)propanoyl)decahydroquinolin-5-carboxylic (268):



(268)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (268): Hợp chất có công thức (268) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (88) (sơ đồ 47). LC-MS: (M-H)⁺ = 410,2.

Hoạt tính sinh học

Thử nghiệm ức chế HSD11β1 *in vitro*:

Các tế bào CHO được duy trì trong môi trường Eagle đã được cải biến theo Dulbecco/hỗn hợp dinh dưỡng F-12 chứa 5% huyết thanh bào thai bò (thể tích) và 2mM glutamin. Các tế bào được nuôi cấy ở 37°C với 5% CO₂. Để biểu hiện tạm thời vật truyền biểu HSD11 β 1 hiện của người dài đầy đủ (do OriGene Technologies cung cấp), các tế bào được cấy ở mật độ 2x10⁵ tế bào/lỗ trong đĩa loại 6 lỗ. Chuyển nhiễm được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng Turbofectin8 (do OriGene Technologies cung cấp),

theo quy trình được cung cấp cùng với chất phản ứng. Sau quá trình hậu chuyển nhiễm 24 giờ, các tế bào được bổ sung trypsin và được gom cùng nhau trước khi chúng được cấy lại vào đĩa loại 96 lỗ ở mật độ 40000 tế bào/lỗ. 24 giờ sau khi cấy lại, các tế bào được ủ với 200nM cortison + 500uM NADPH (hoặc cùng với các chất ức chế phân tử nhỏ) qua đêm. Hoạt tính enzym hoặc mức độ ức chế hoạt tính enzym được đo bằng cách ước đoán mức độ chuyển hóa cortison thành cortisol theo phương pháp LC/MS-MS. IC₅₀ theo nM được tính từ thang chia logarit 8 điểm nồng độ so với mức độ ức chế.

Kết quả của thử nghiệm sinh học được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1

Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1
1	*****	96	*	191	****
2	*	97	***	192	*****
3	***	98	*	193	****
4	****	99	*	194	*
5	*****	100	*	195	*****
6	**	101	*	196	*****
7	*	102	*	197	*
8	****	103	*	198	****
9	**	104	*	199	*****
10	****	105	*	200	*****
11	****	106	*	201	*****
12	*	107	*	202	*
13	*****	108	*	203	*
14	*	109	*	204	*****
15	****	110	*	205	*
16	***	111	*****	206	*****
17	*****	112	*****	207	*
18	*	113	*	208	****
19	*	114	*****	209	***
20	*****	115	*	210	****
21	*	116	*	211	*****
22	*	117	*****	212	*
23	*	118	*****	213	*
24	*	119	*****	214	*****

Hợp chất số	11βHSD1	Hợp chất số	11βHSD1	Hợp chất số	11βHSD1
25	*	120	*****	215	*****
26	*	121	*****	216	*****
27	*****	122	*****	217	****
28	****	123	*****	218	*****
29	*	124	****	219	*
30	*	125	*****	220	*****
31	*	126	*	221	*****
32	*	127	*	222	****
33	*	128	*	223	****
34	*	129	*	224	*****
35	*****	130	*	225	*****
36	*	131	*	226	*
37	*	132	***	227	*
38	***	133	*	228	*
39	*	134	*	229	****
40	*	135	*	230	***
41	****	136	*	231	***
42	*	137	****	232	***
43	*	138	***	233	*
44	*****	139	****	234	*
45	*	140	*****	235	*****
46	*	141	*	236	****
47	*****	142	*****	237	***
48	*	143	*****	238	*
49	*	144	*	239	*
50	*	145	*****	240	*
51	*	146	*	241	*
52	*	147	*	242	*
53	*****	148	*	243	*****
54	*	149	*	244	*
55	*****	150	****	245	*****
56	***	151	****	246	*
57	*	152	*	247	*
58	*	153	***	248	*****
59	***	154	*	249	**

Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1
60	*****	155	*	250	*****
61	*	156	*****	251	*****
62	*	157	*****	252	*
63	*	158	*	253	*****
64	***	159	*****	254	*
65	*	160	*	255	*****
66	*****	161	*****	256	*
67	*	162	*	257	****
68	*	163	*	258	*
69	*	164	****	259	***
70	*	165	*	260	*
71	***	166	*	261	**
72	*****	167	*****	262	*
73	*	168	*	263	*****
74	*	169	*	264	*
75	*****	170	*	265	*
76	*	171	*	266	*
77	*	172	*	267	*
78	*****	173	*****	268	*
79	*	174	*		
80	*	175	*		
81	*****	176	***		
82	*	177	***		
83	*	178	*		
84	*****	179	*		
85	*	180	*		
86	*****	181	*		
87	*****	182	*		
88	*	183	*		
89	***	184	*		
90	****	185	***		
91	*	186	*****		
92	****	187	*		
93	*****	188	*****		
94	***	189	*		

Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1	Hợp chất số	11 β HSD1
95	*****	190	*****		

***** = <100nM

**** = 100nM< và <150nM

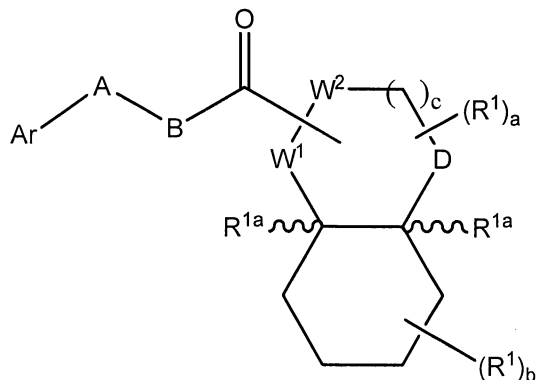
*** = 150nM< và <200nM

** = 200nM< và <250nM

* = 250nM<

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



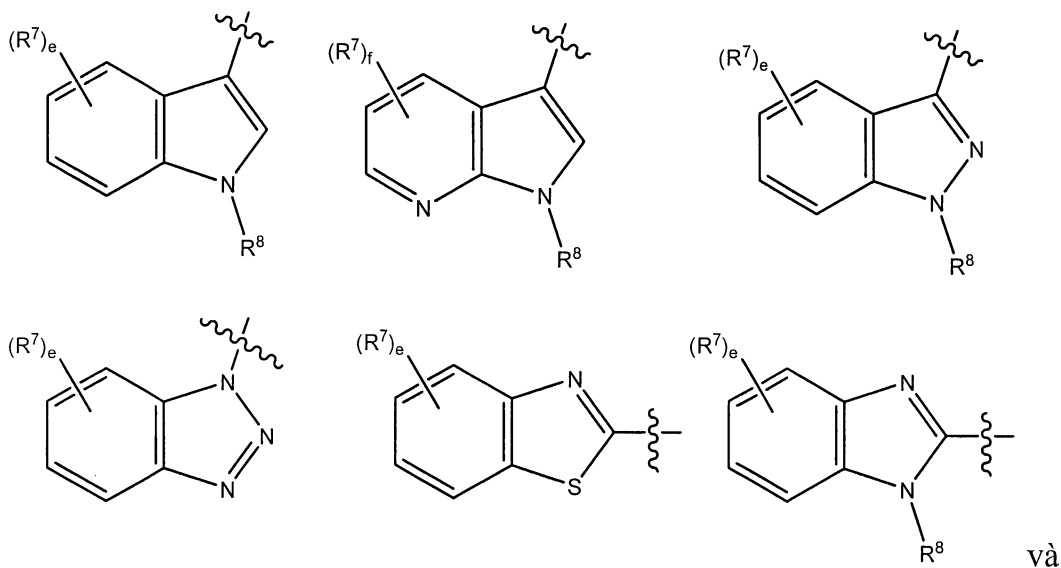
Công thức (I)

trong đó:

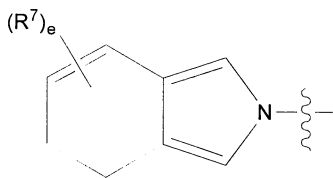
mỗi nhóm R^1 và R^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, CONHC- $(CH_3)_3$, OH, CO_2H , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, phenyl, CH_2OH , CN và OCH_3 ,

hoặc hai nhóm R^1 bất kỳ trên các nguyên tử cacbon liên kề có thể được kết hợp để tạo ra gốc vòng, hoặc hai R^1 bất kỳ trên cùng một nguyên tử cacbon có thể cùng nhau tạo ra nhóm có công thức $=O$,

Ar là nhóm C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thể được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức:



và



trong đó mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ haloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkenyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkenyl tùy ý được thế, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroaryl tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkenyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkenyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkenyloxy tùy ý được thế, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryloxy tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroaryloxy tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylamino tùy ý được thế, SR^9 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, SO_2R^9 , $\text{SONR}^9\text{R}^{10}$, SOR^9 , COR^9 , COOH , COOR^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , và axyl;

trong đó R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroaryl tùy ý được thế, SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, SO_2R^9 , $\text{SONR}^9\text{R}^{10}$, SOR^9 , COR^9 , COOH , COOR^9 , và $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$;

trong đó mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl tùy ý được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ haloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xcycloalkyl tùy ý được thế, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aryl tùy ý được thế, và $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ heteroaryl tùy ý được thế;

e là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

f là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, và 3;

A là $-\text{CR}^a\text{R}^b-$;

B là nhóm có công thức $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$;

halogen, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₀heteroalkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, C₆-C₁₈aryl, C₁-C₁₈heteroaryl; SR², SO₃H, SO₂NR²R³, SO₂R², SONR²R³, SOR², COR², COOH, COOR², CONR²R³, NR²COR³, NR²COOR³, NR²SO₂R³, NR²CONR²R², NR²R³, và axyl,

trong đó mỗi nhóm R² và R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₀heteroalkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, C₆-C₁₈aryl, và C₁-C₁₈heteroaryl;

W¹ và W² được chọn sao cho một nhóm là N và nhóm còn lại là (CR¹₂),

liên kết mà nguyên tử cacbon của carbonyl được liên kết vào gốc bất kỳ trong số W¹ hoặc W² là N,

D là O hoặc (CR¹₂),

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2;

a là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, và 2, 3 ;

b là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, và 8,

c bằng 1;

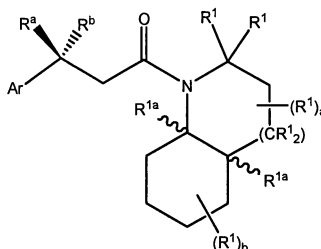
hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó D là (CR¹₂).

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó B là CH₂.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^a và R^b là khác nhau.

5. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau:



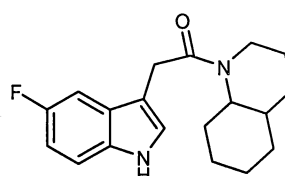
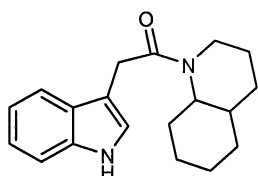
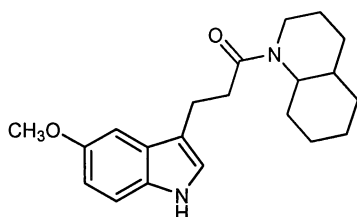
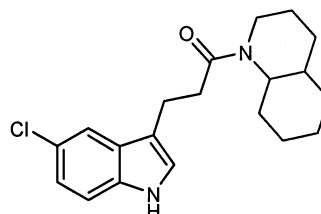
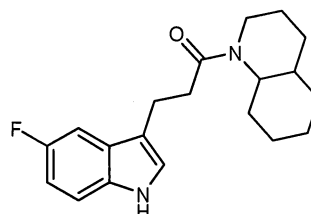
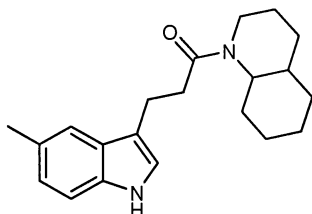
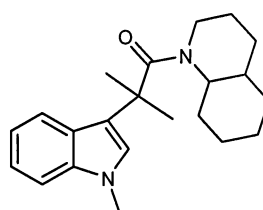
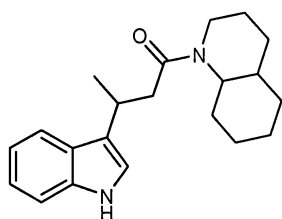
trong đó Ar, R^a, R^b, R¹, R^{1a}, a và b được xác định theo điểm 1.

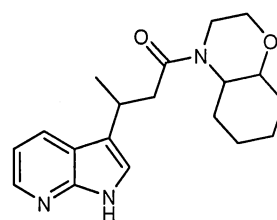
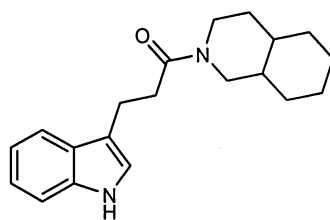
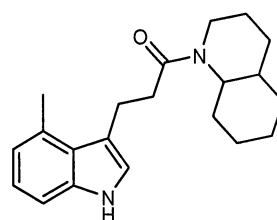
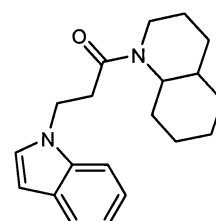
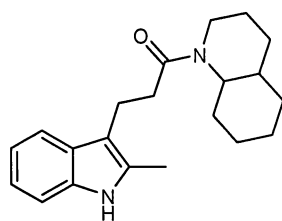
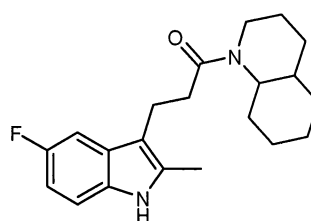
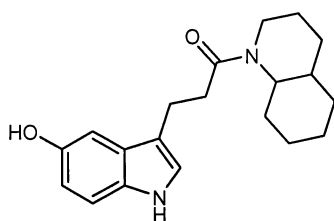
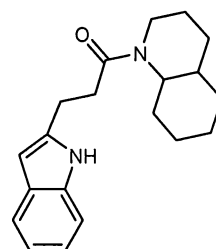
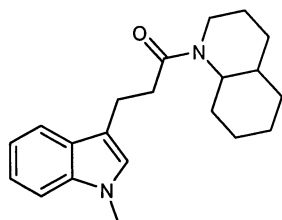
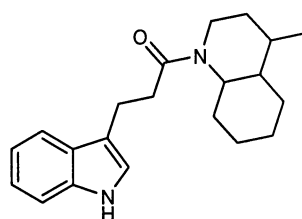
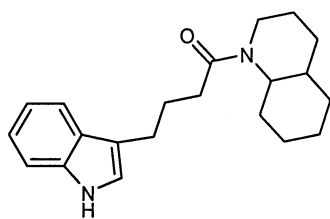
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó một trong số các nhóm R^a và R^b là H và nhóm còn lại là alkyl tùy ý được thế.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó phần tử thế R^7 nằm ở vị trí 4 hoặc vị trí 5 của nhân có sáu cạnh.

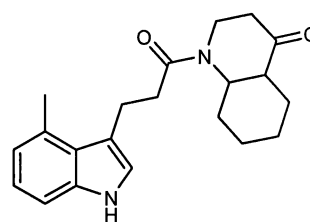
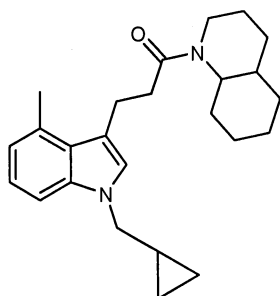
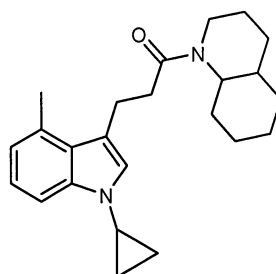
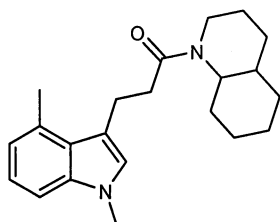
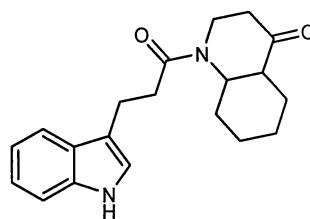
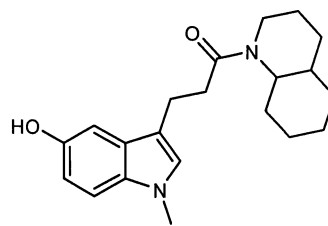
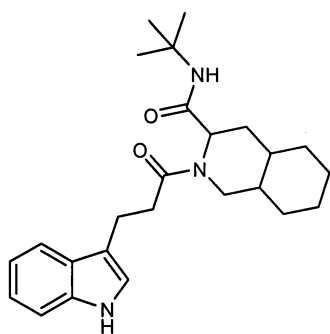
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^7 được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl , Br , F , I , OH , NO_2 , NH_2 , CN , SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , và OCF_3 .

9. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức sau:

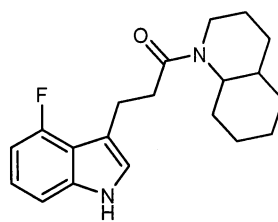
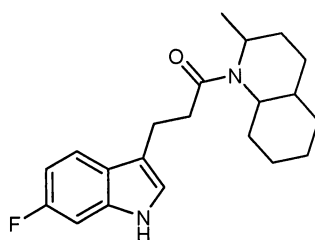
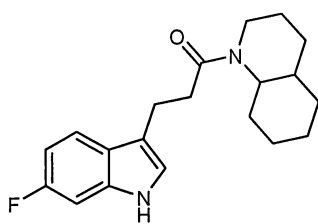
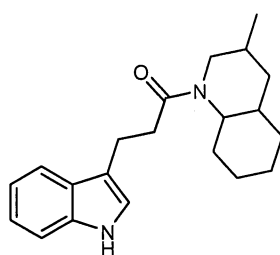
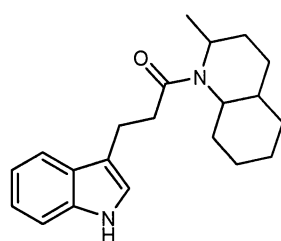
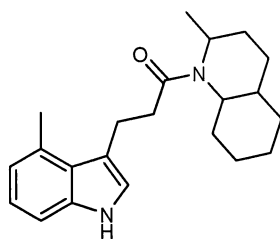
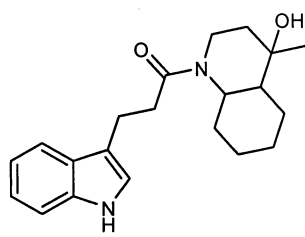
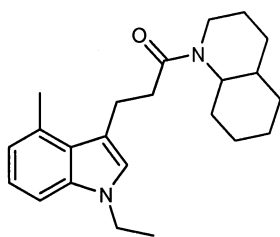


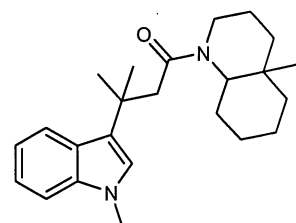
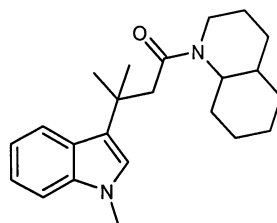
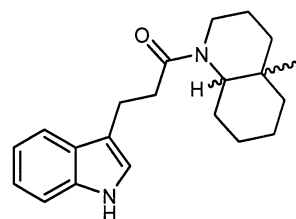
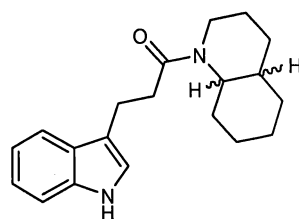
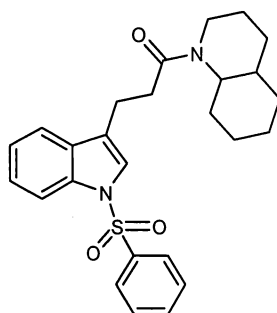
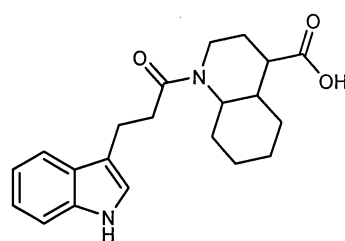
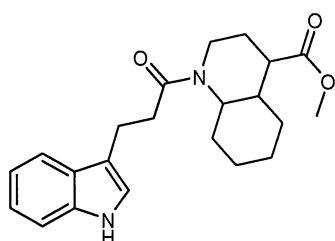
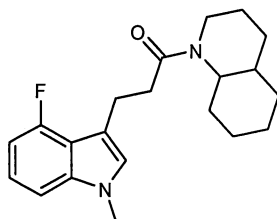
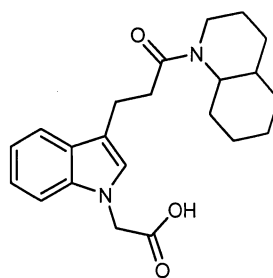


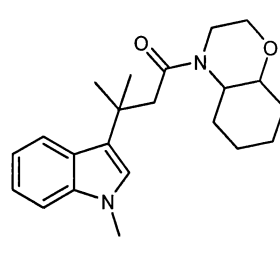
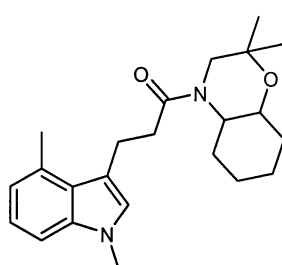
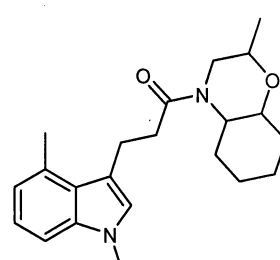
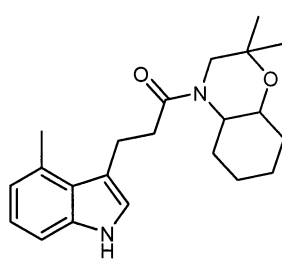
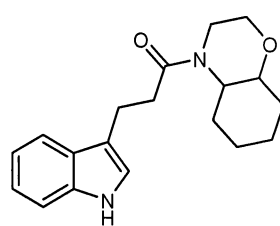
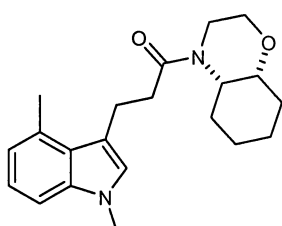
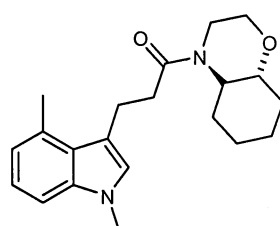
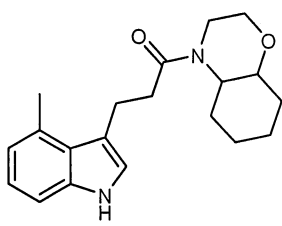
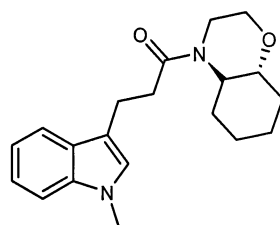
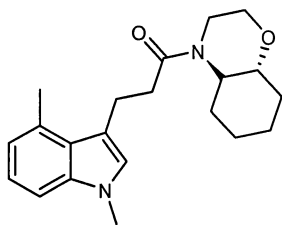
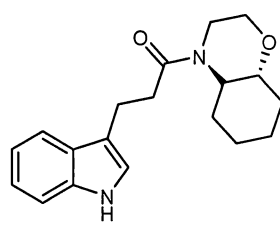
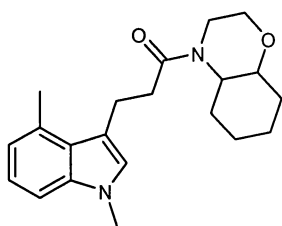
21571



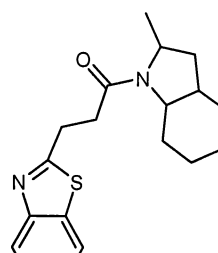
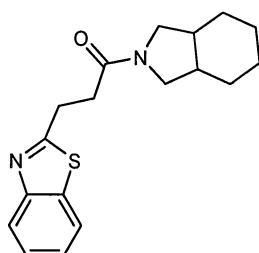
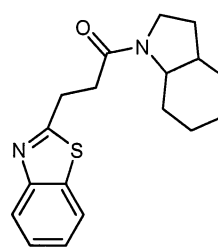
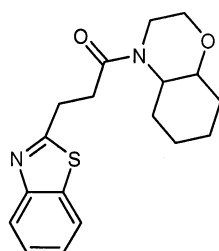
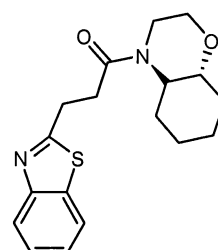
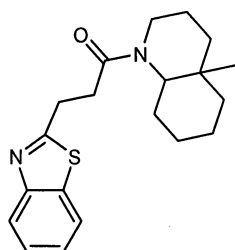
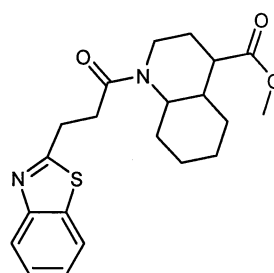
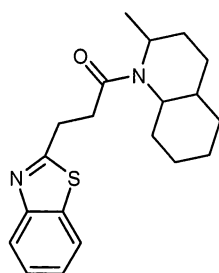
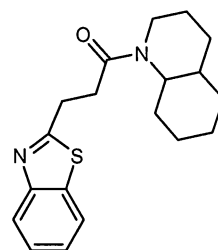
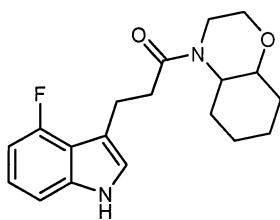
21571

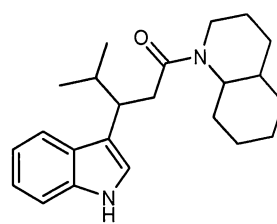
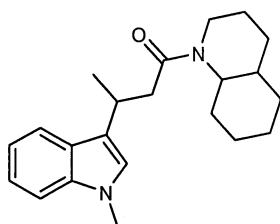
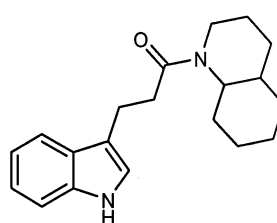
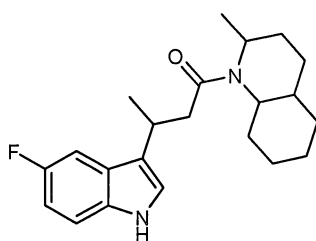
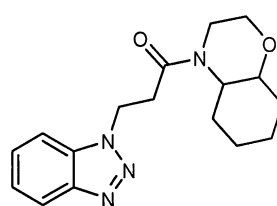
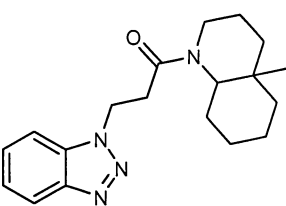
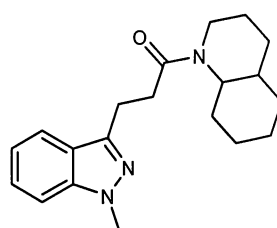
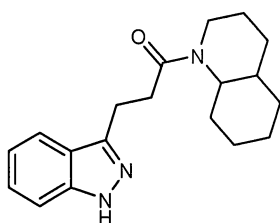
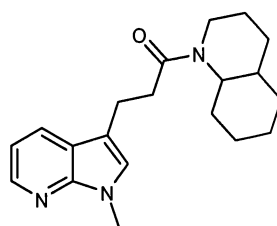
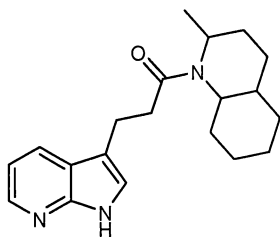
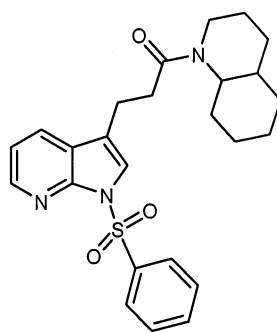
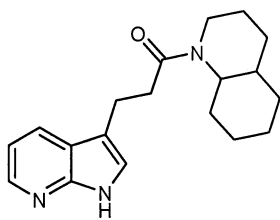


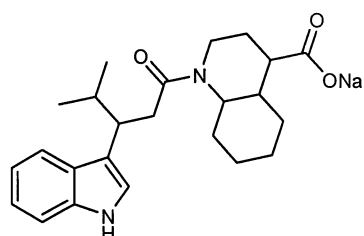
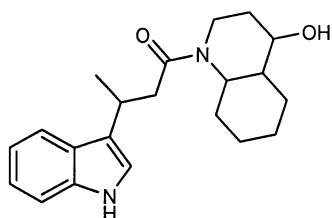
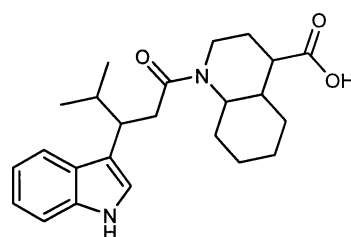
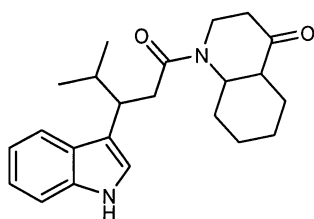
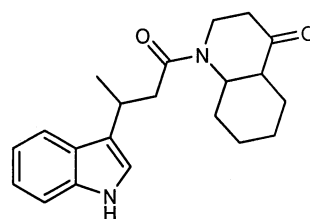
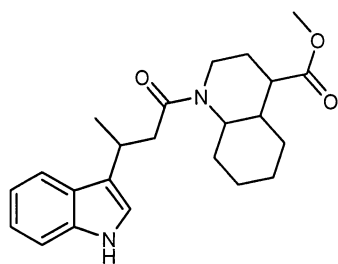
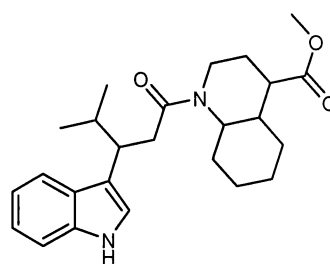
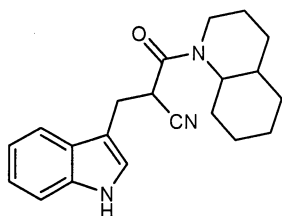
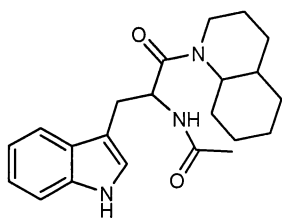


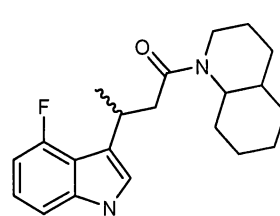
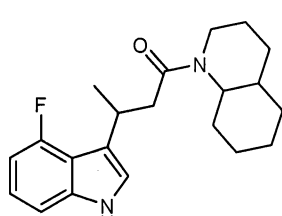
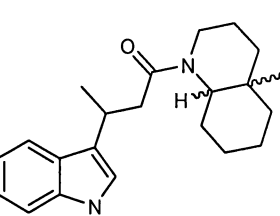
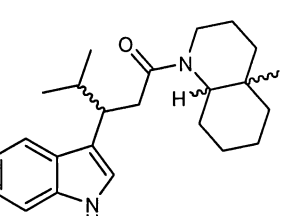
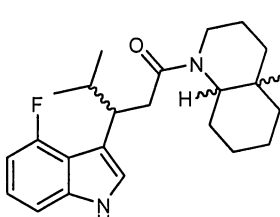
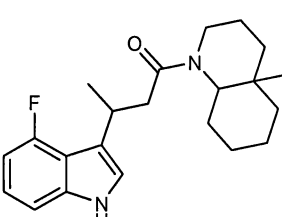
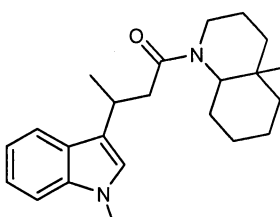
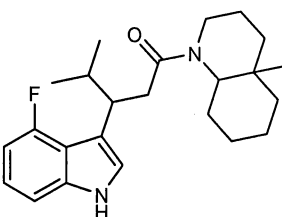
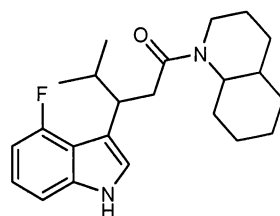
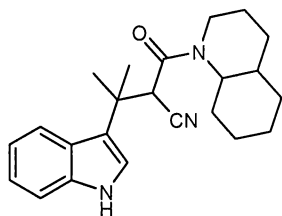
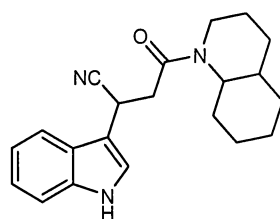
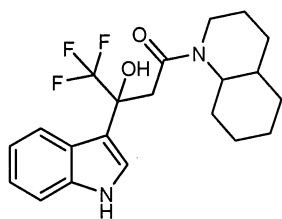


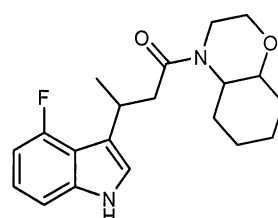
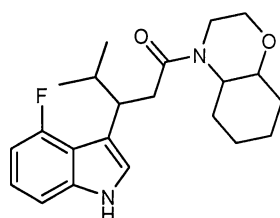
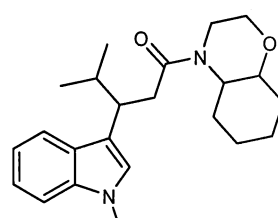
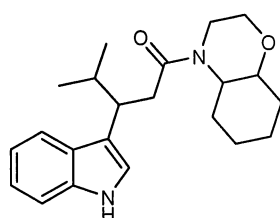
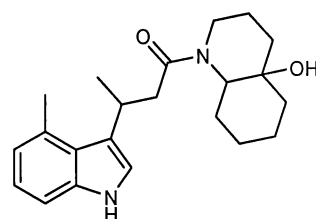
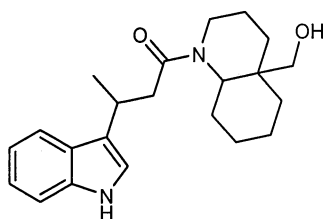
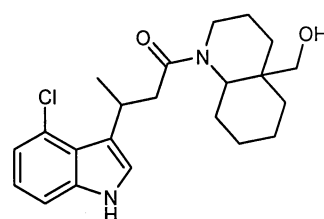
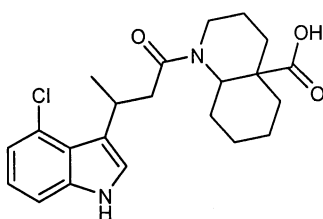
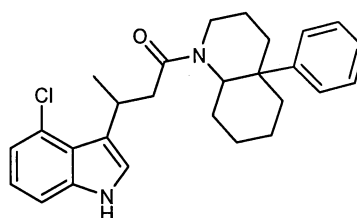
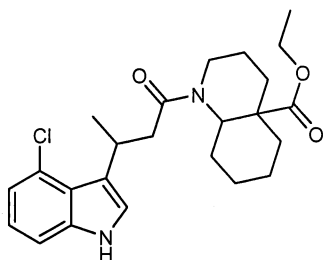
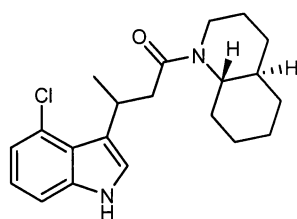
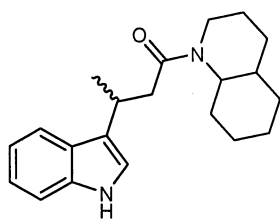
21571

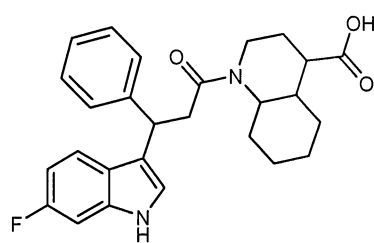
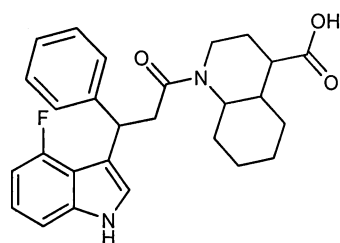
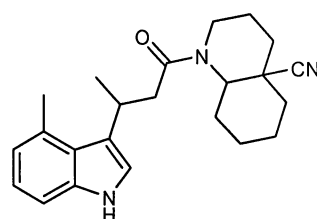
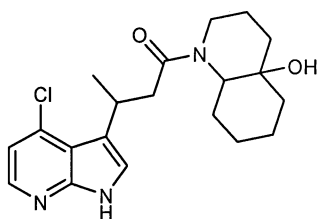
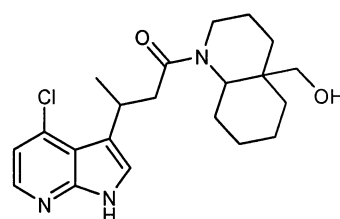
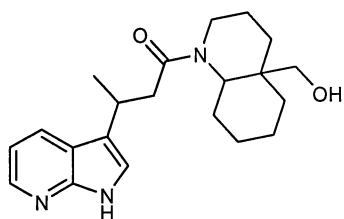
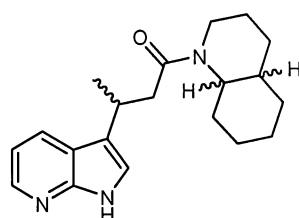
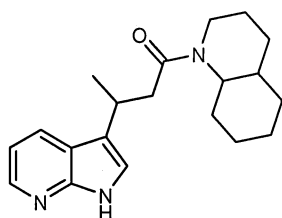
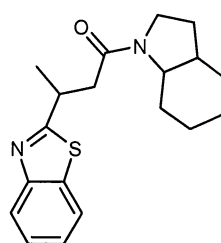
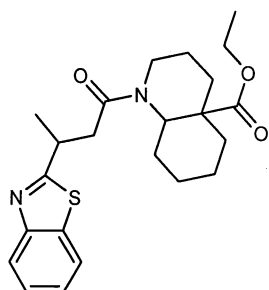
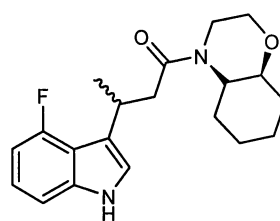
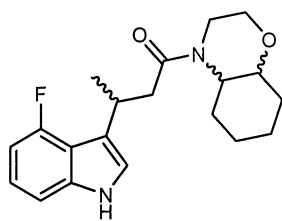


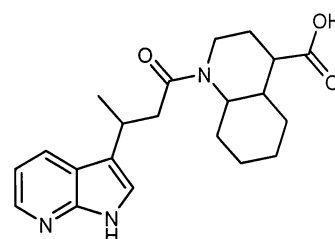
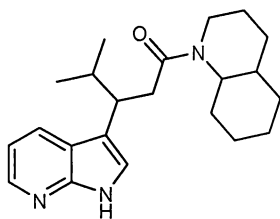
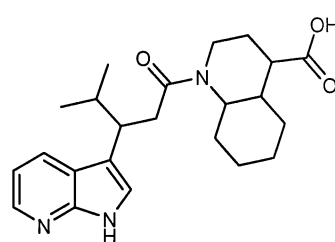
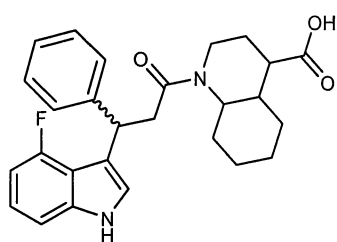
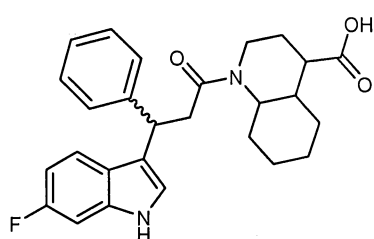
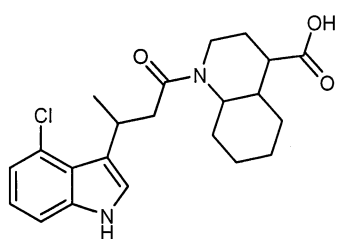
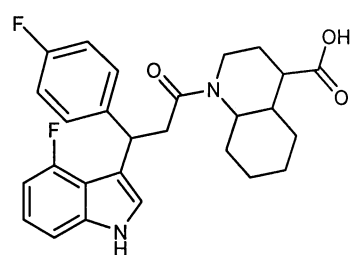
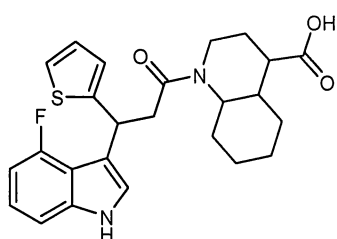
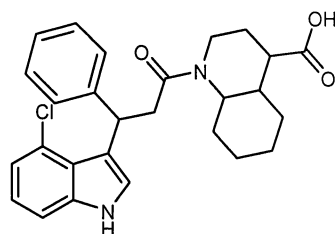
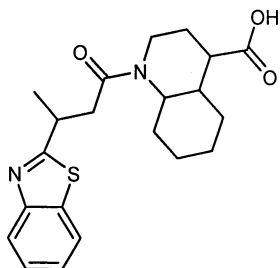
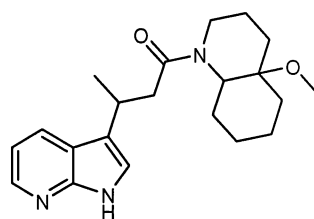
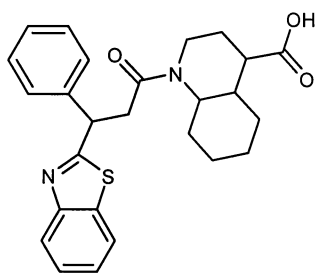


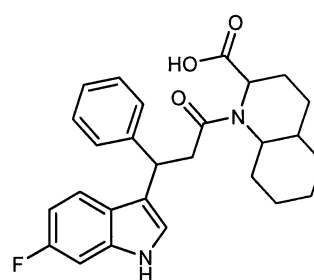
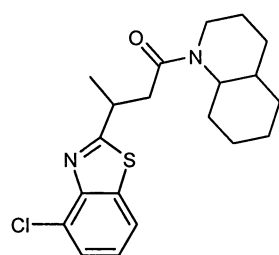
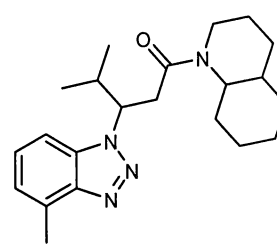
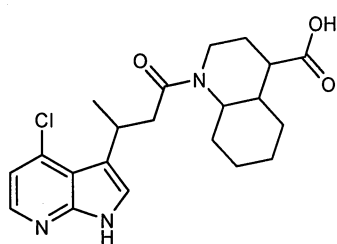
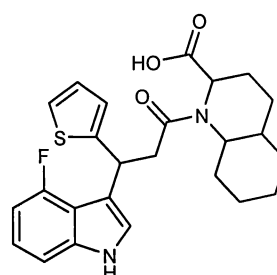
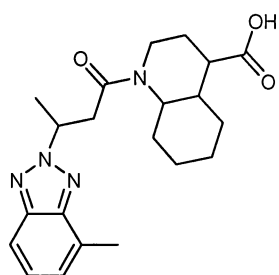
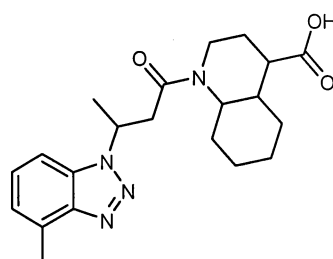
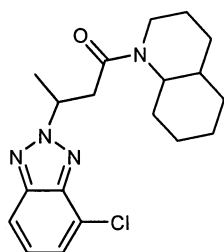
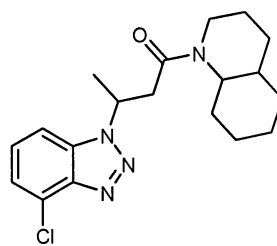


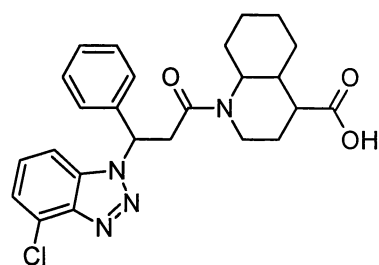
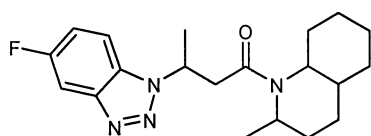
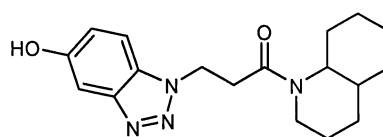
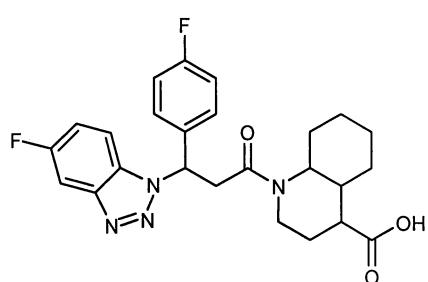
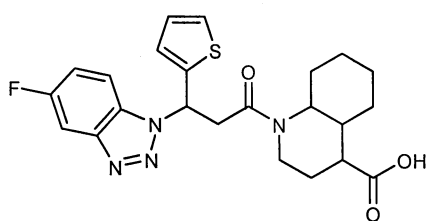
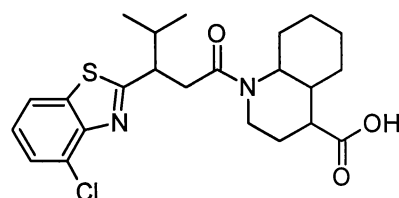
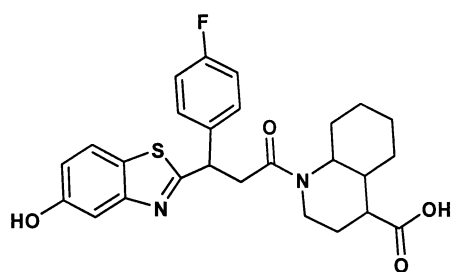
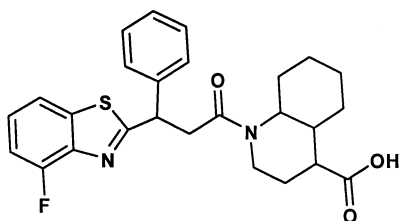
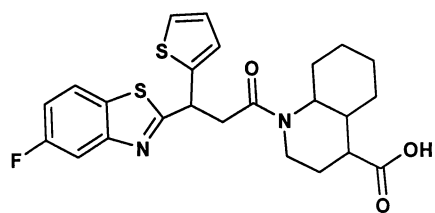
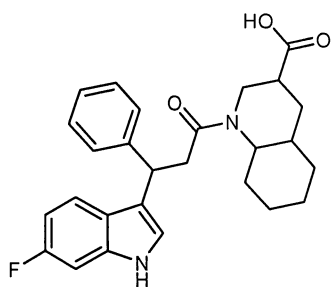


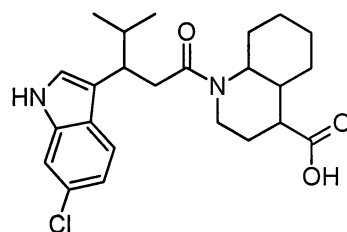
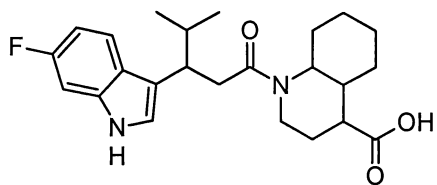
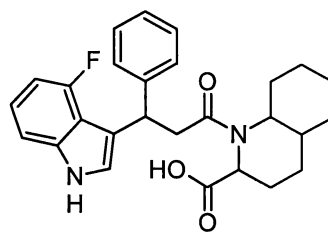
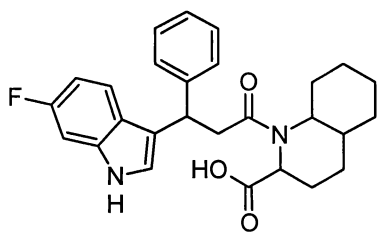
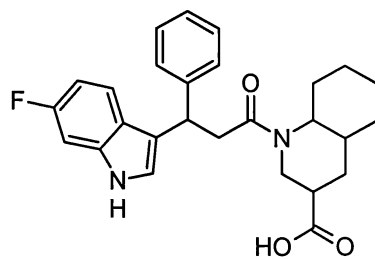
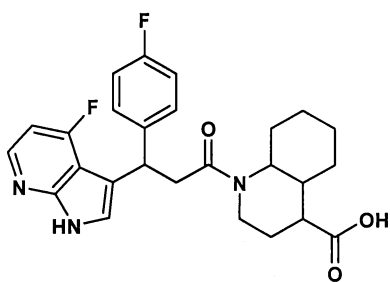
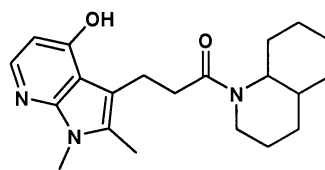
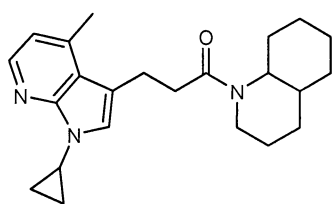
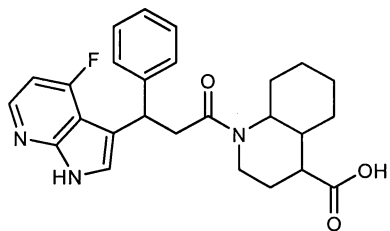
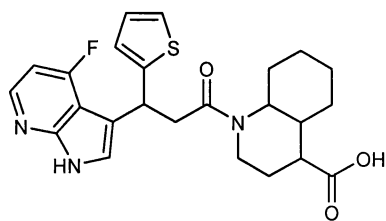
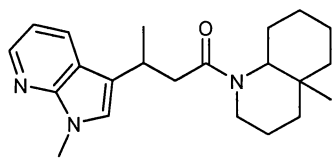


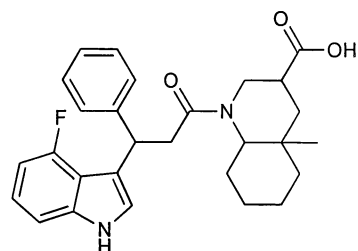
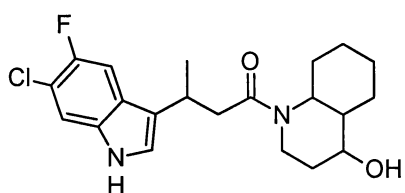
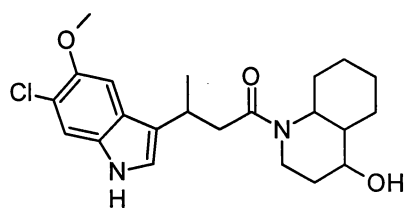
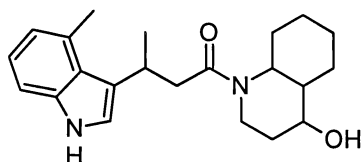
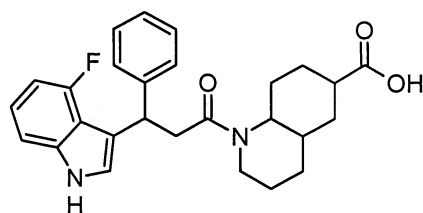
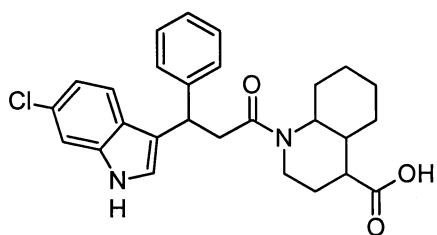
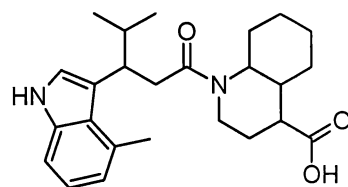
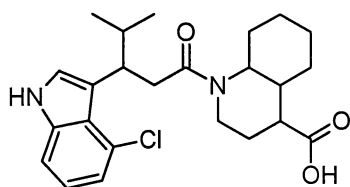
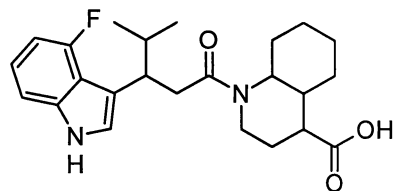
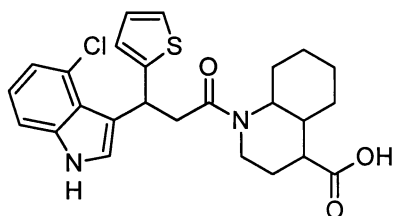
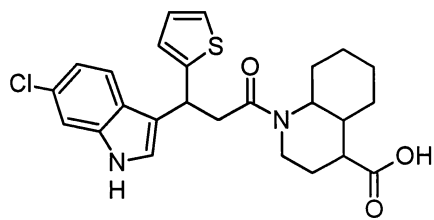
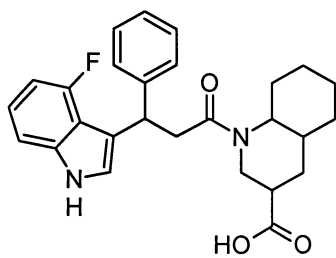


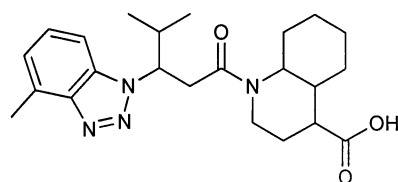
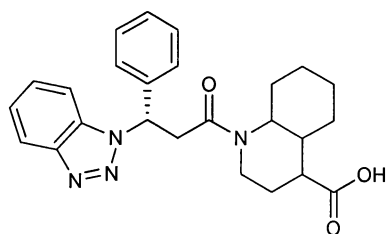
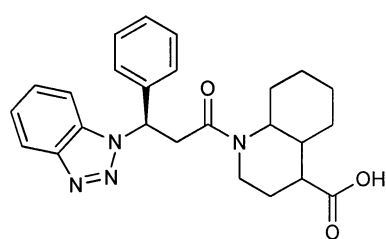
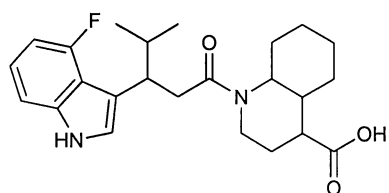
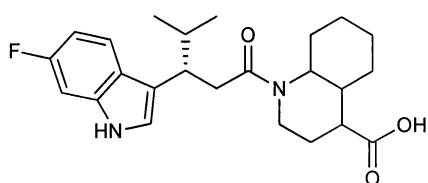
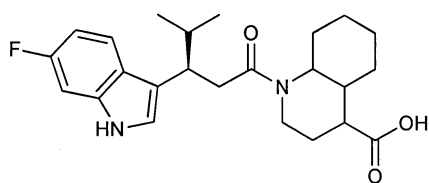
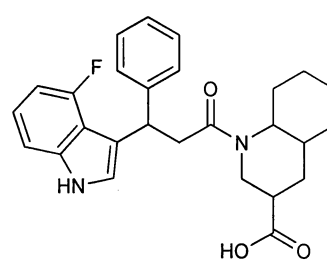
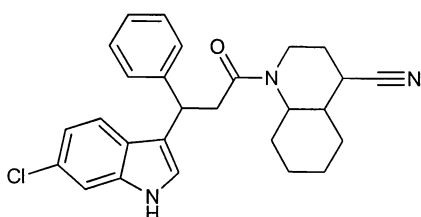
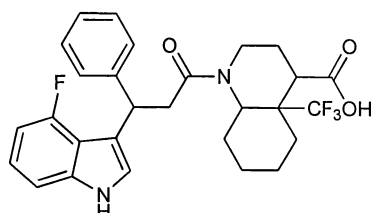
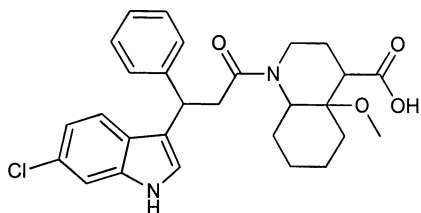
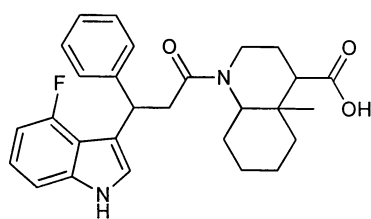
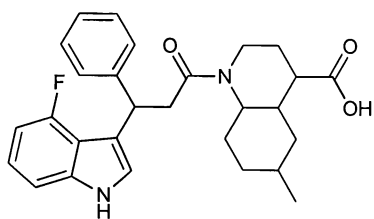


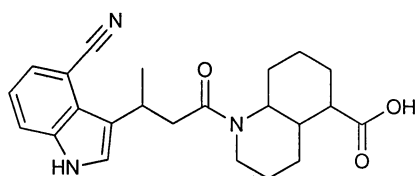
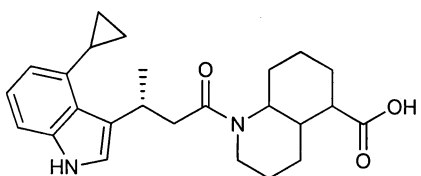
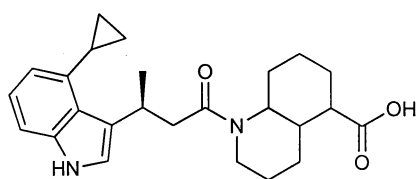
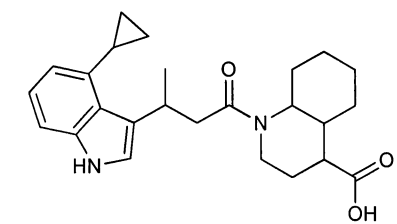
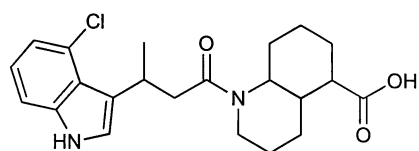
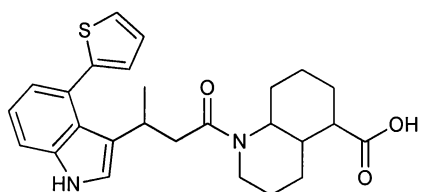
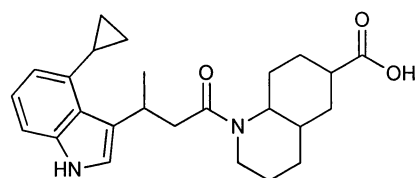
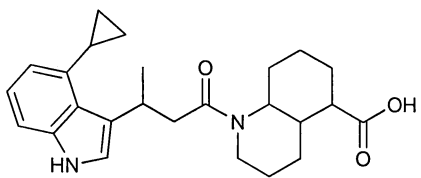
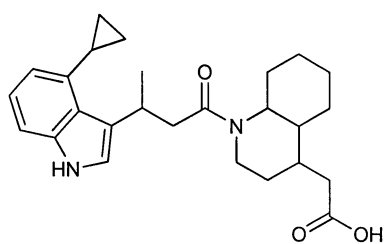
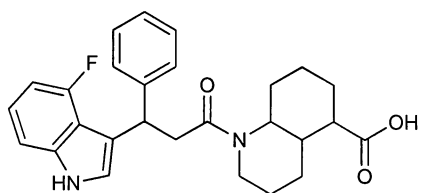
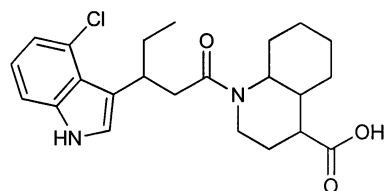
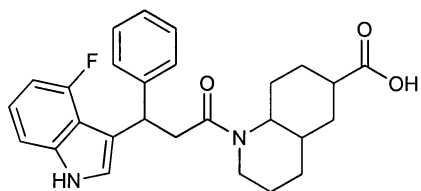
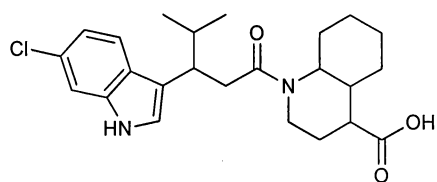
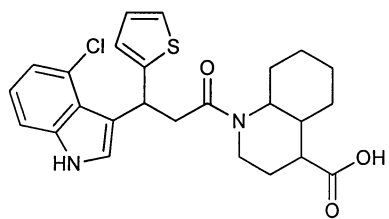


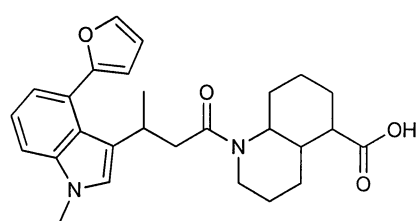
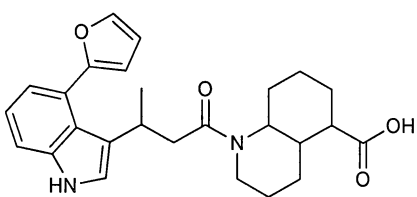
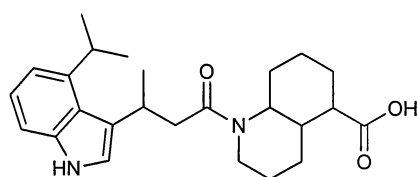
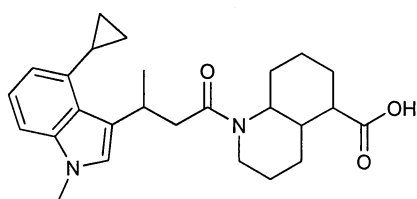
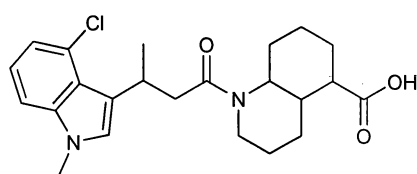
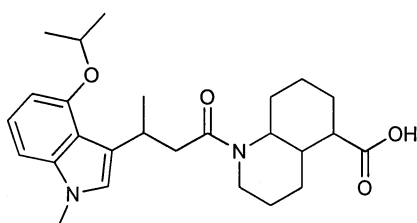
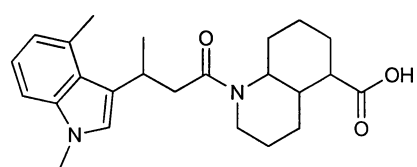
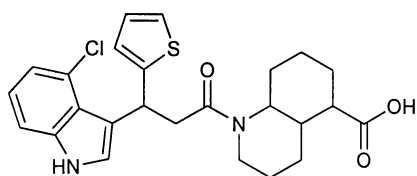
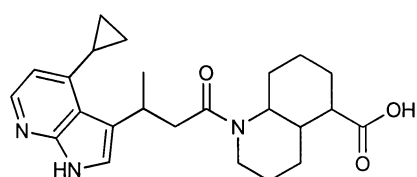
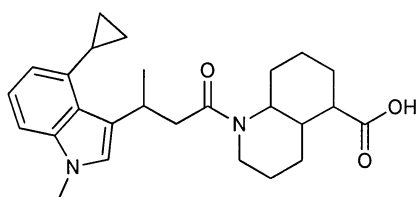
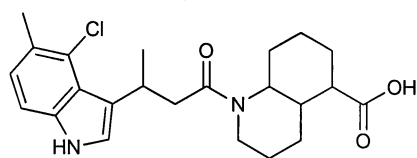
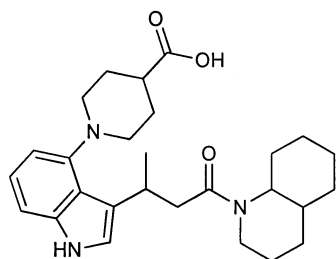
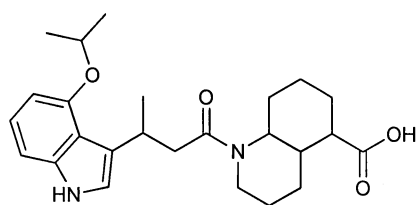
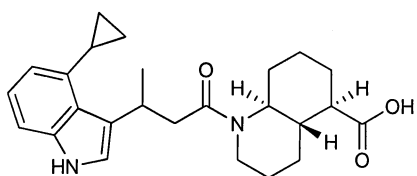




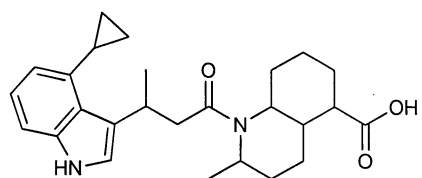
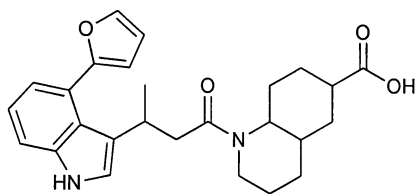
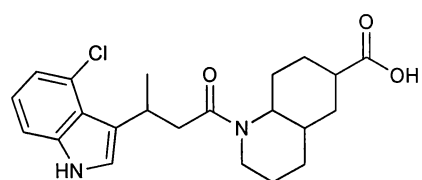
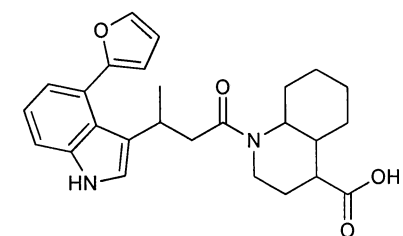
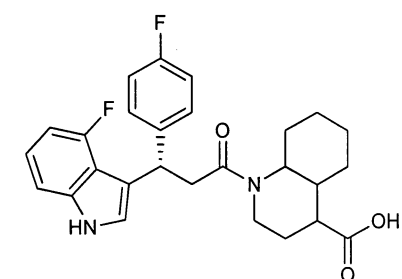
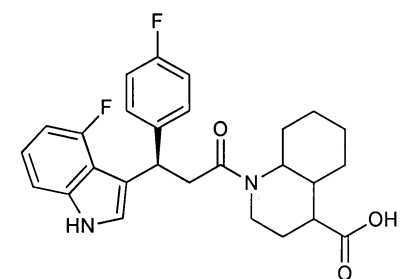
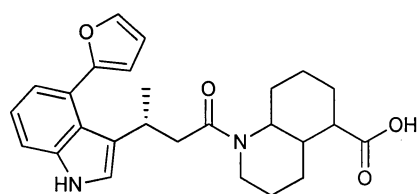
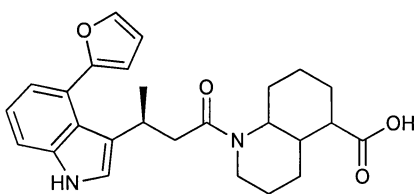
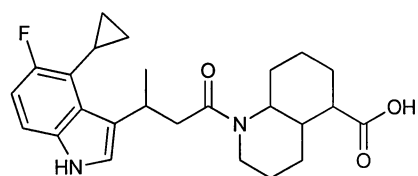
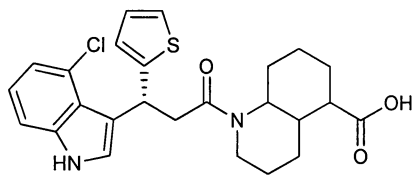
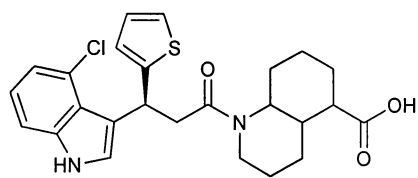
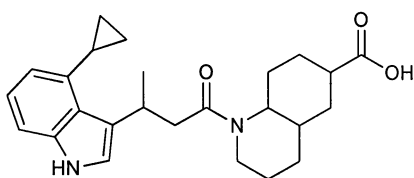


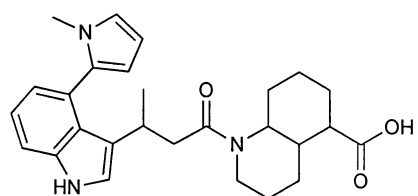
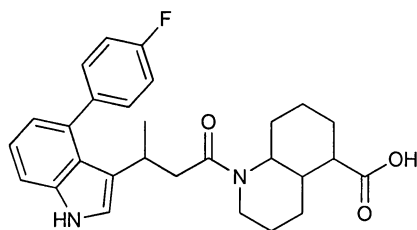
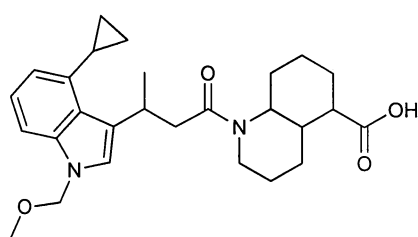
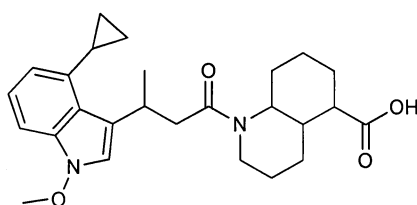
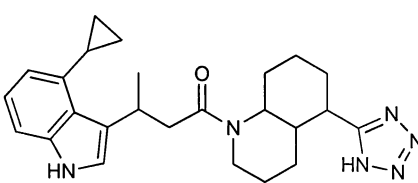
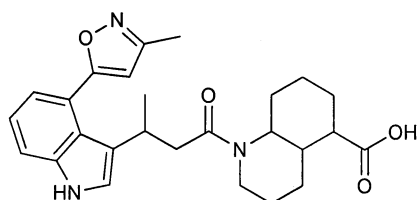
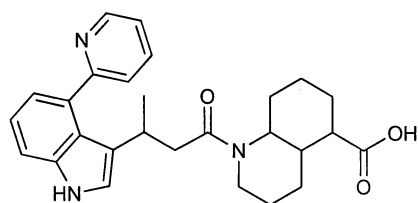
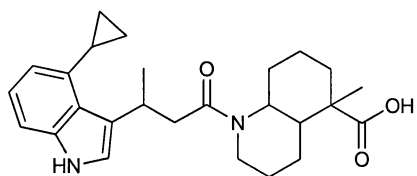
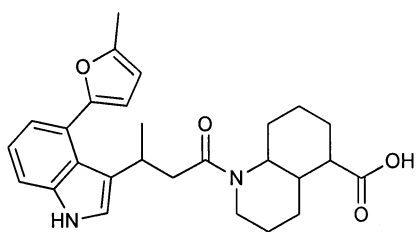
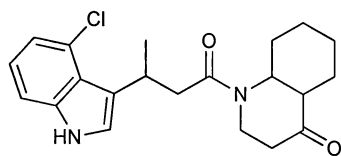
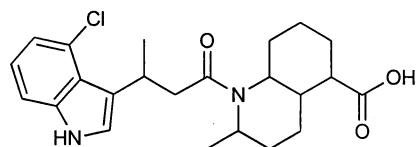
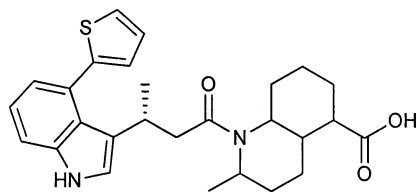
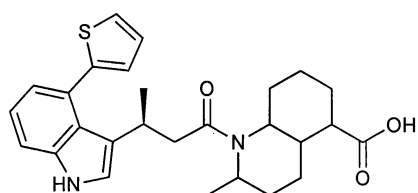
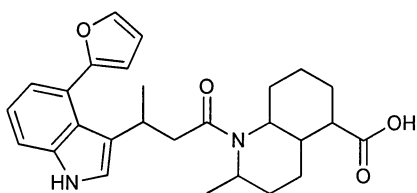


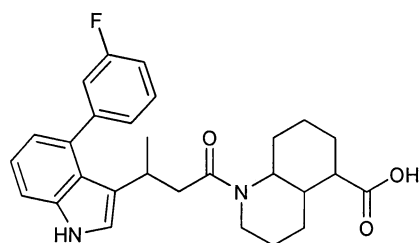
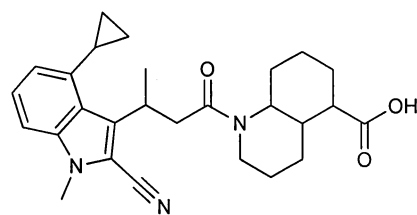
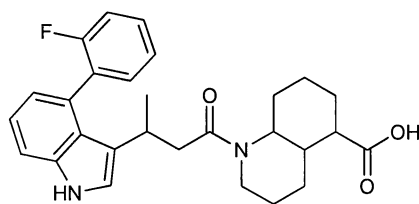
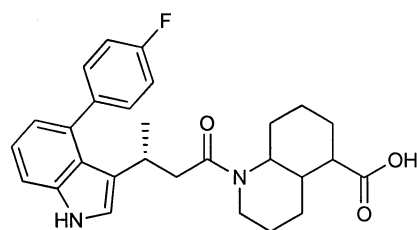
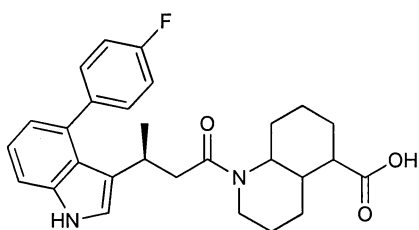
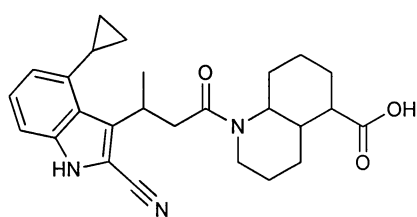
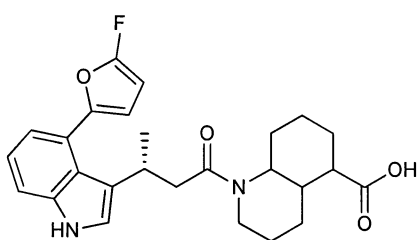
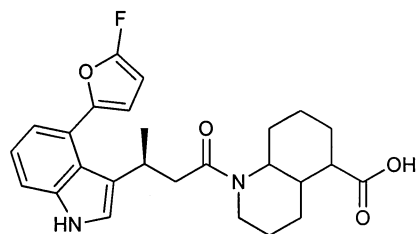
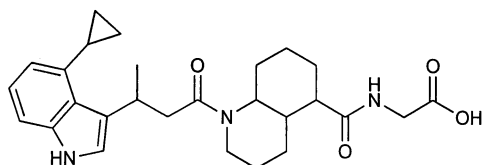
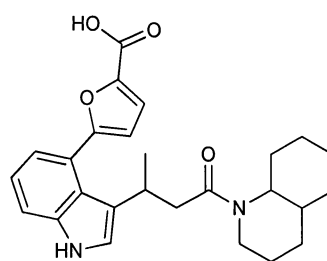
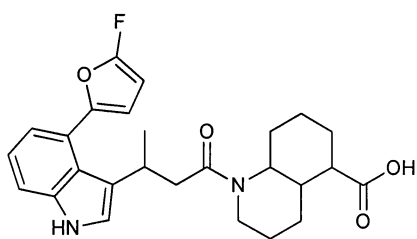


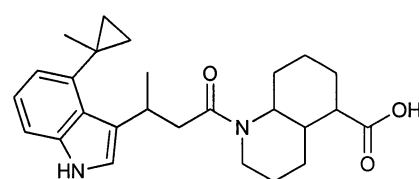
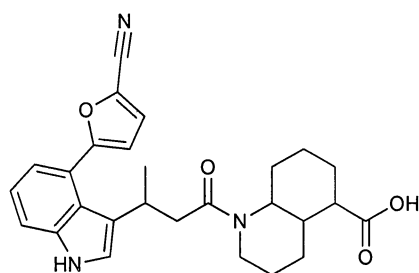
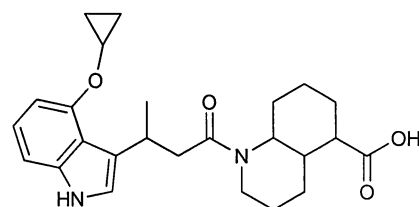
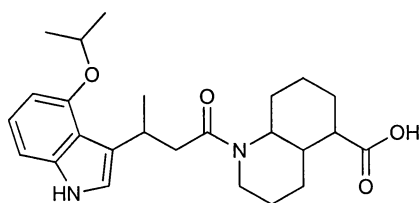
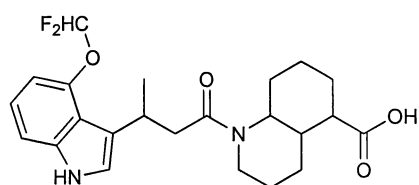
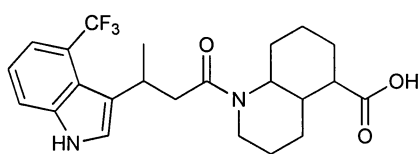
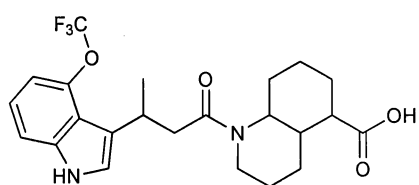
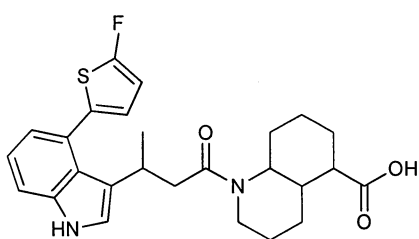
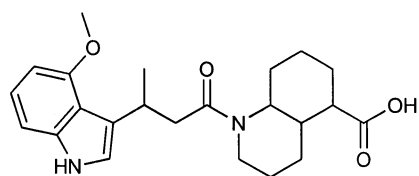
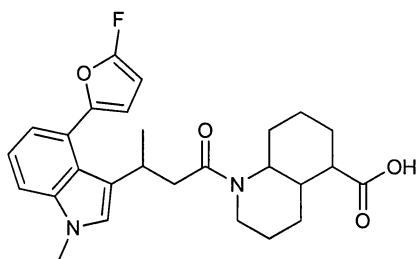
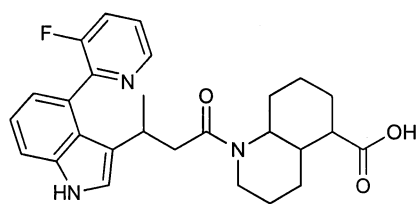
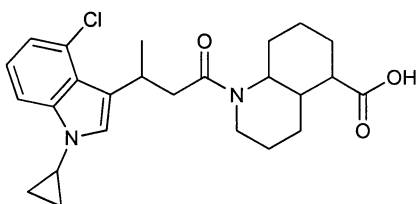


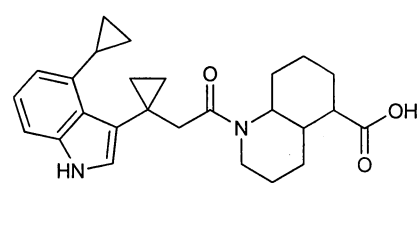
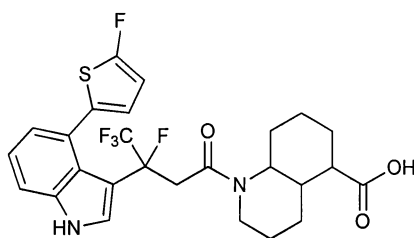
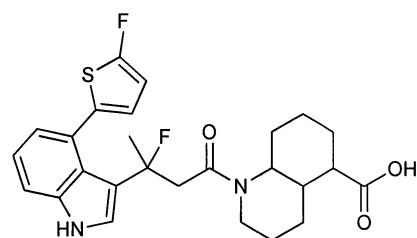
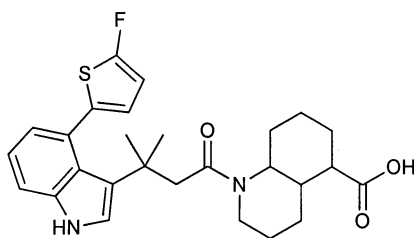
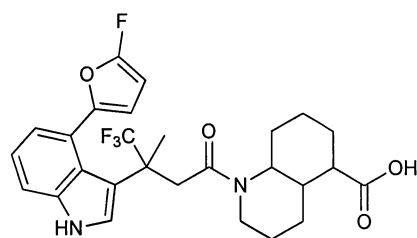
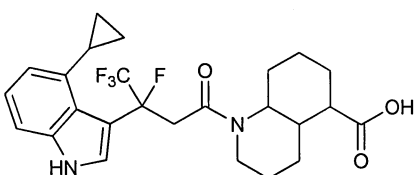
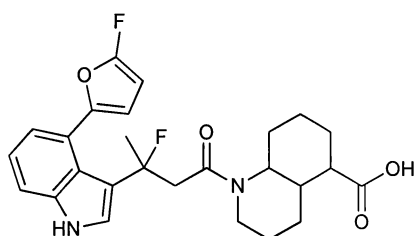
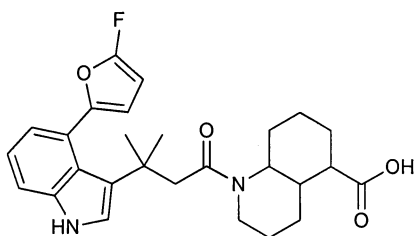
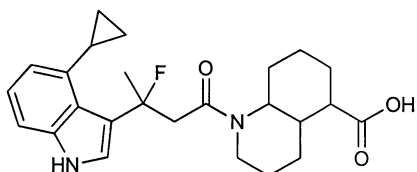
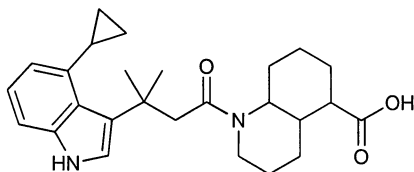
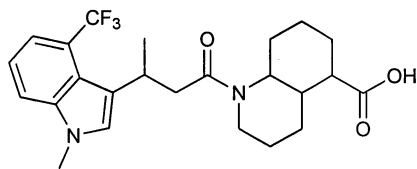
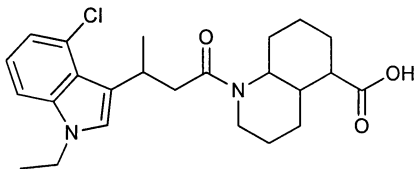
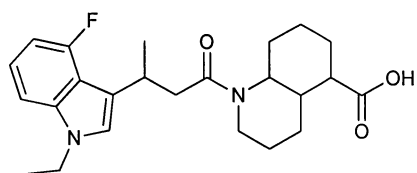
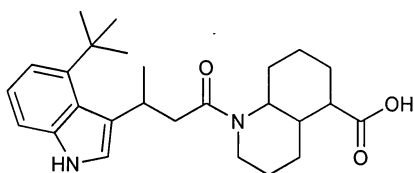
21571

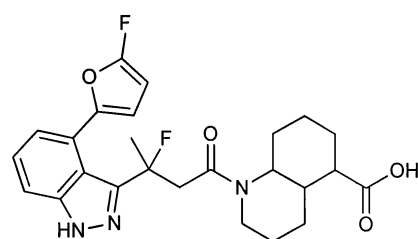
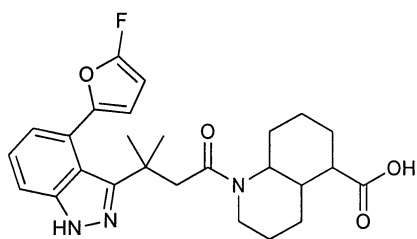
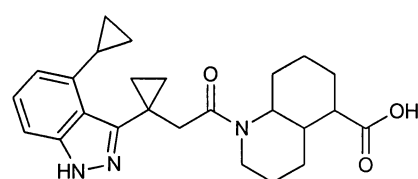
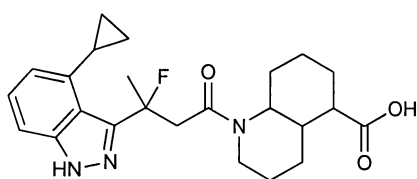
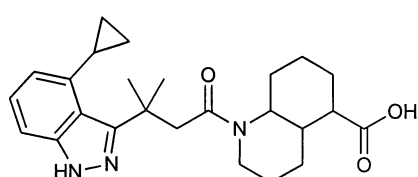
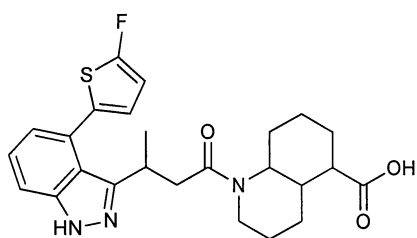
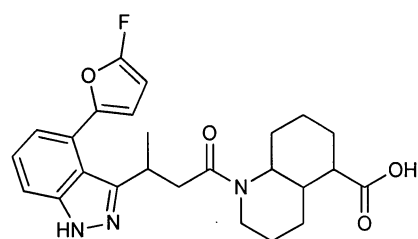
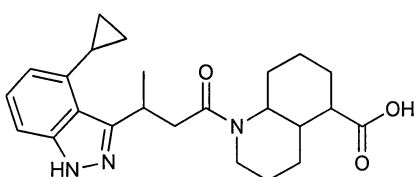
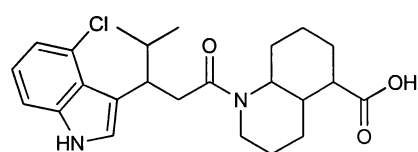
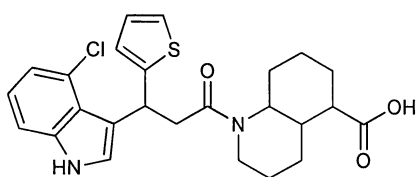
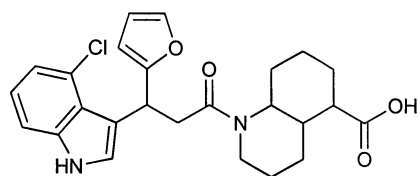
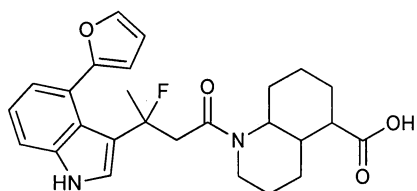
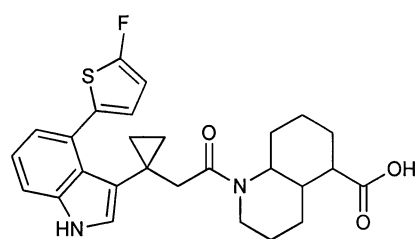
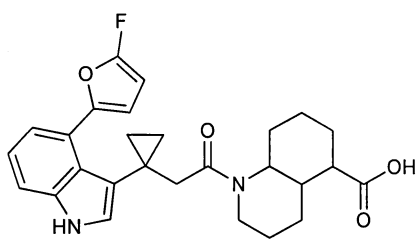


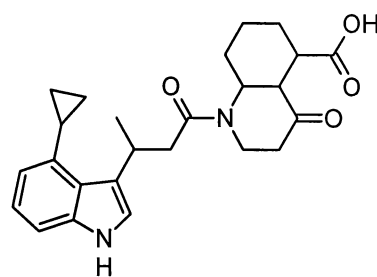
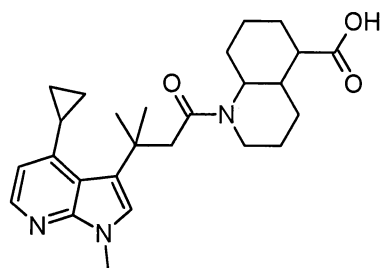
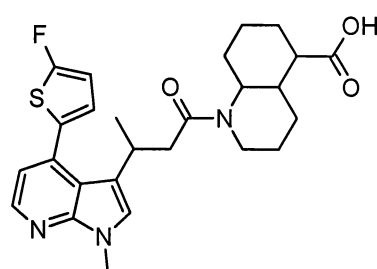
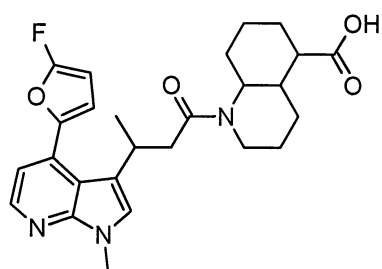
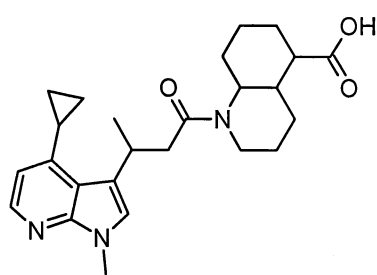
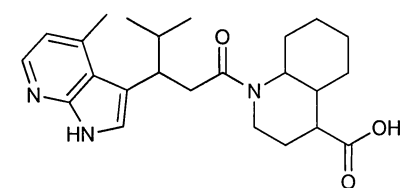
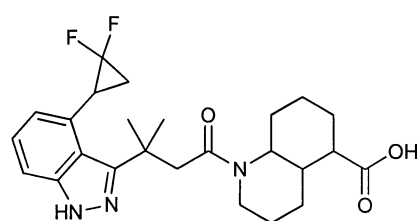
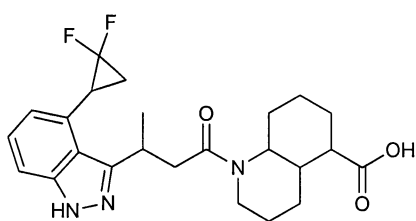
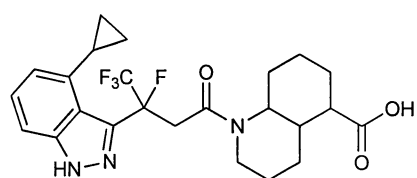
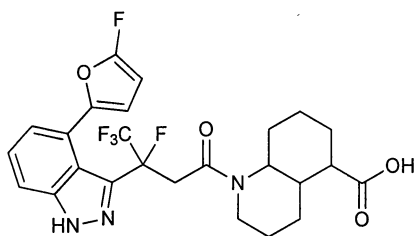
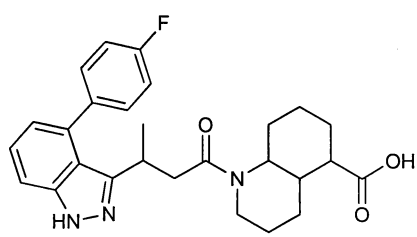
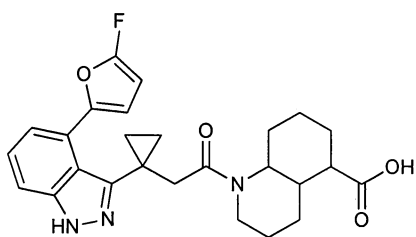


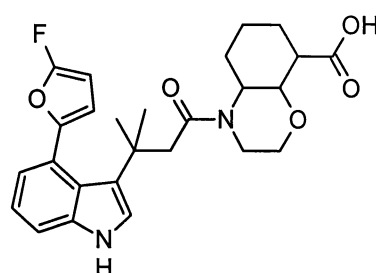
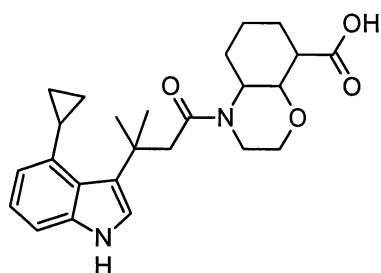
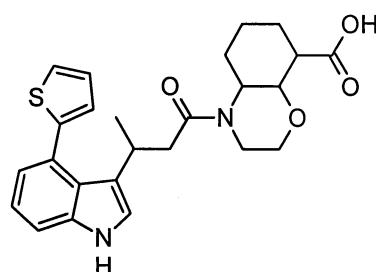
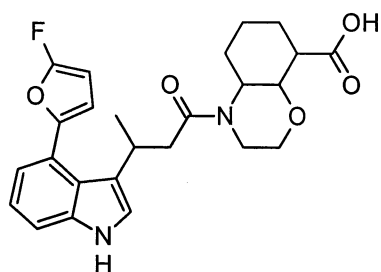
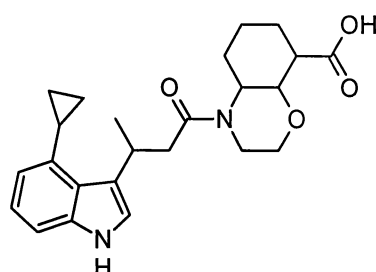
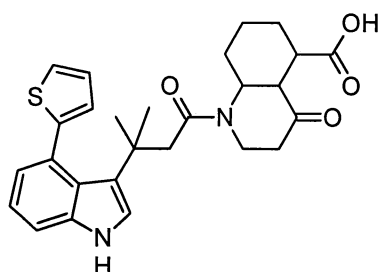
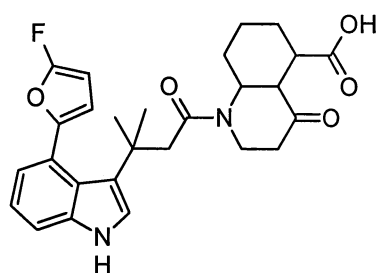
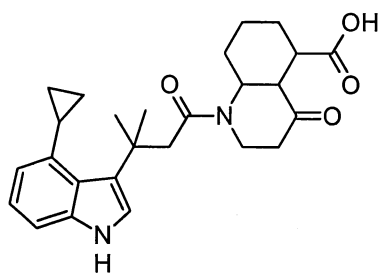
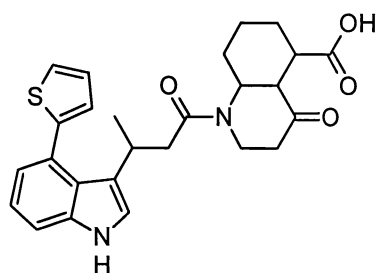
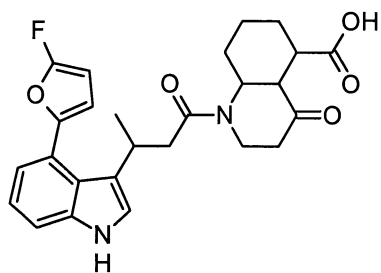


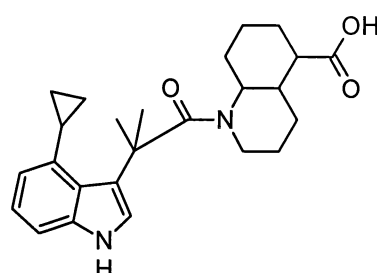
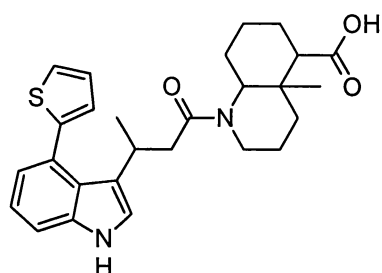
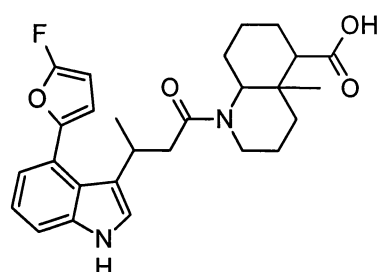
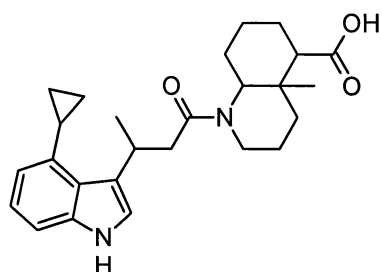
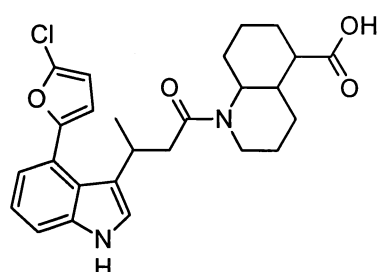
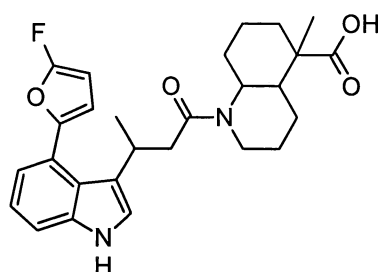
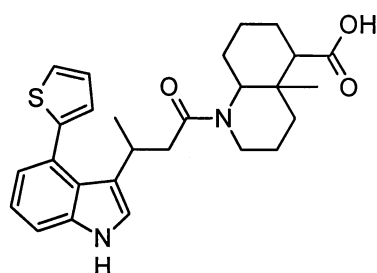
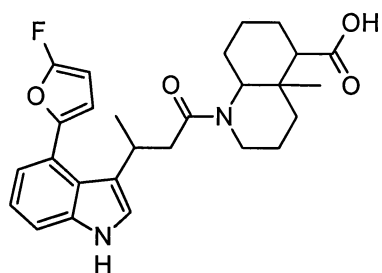
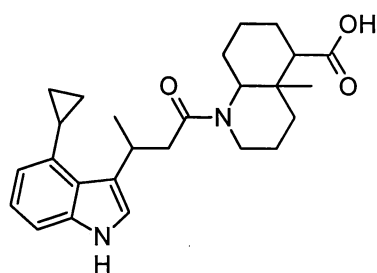
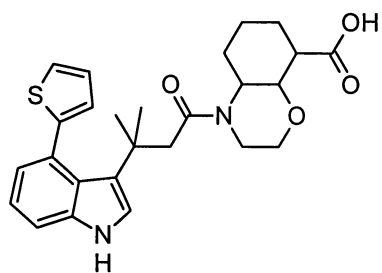


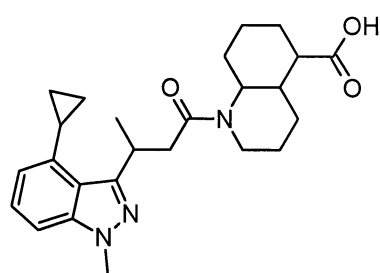
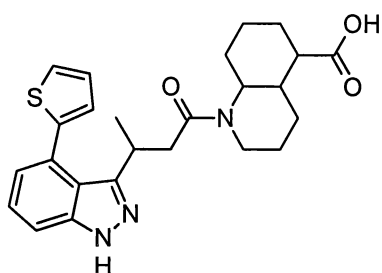
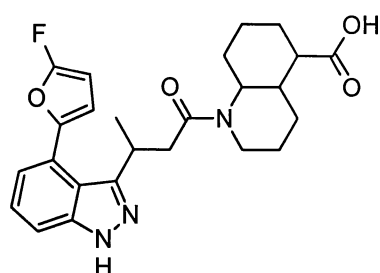
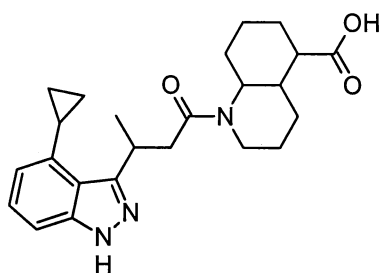
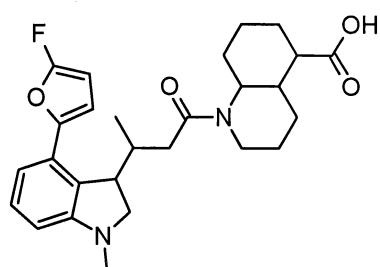
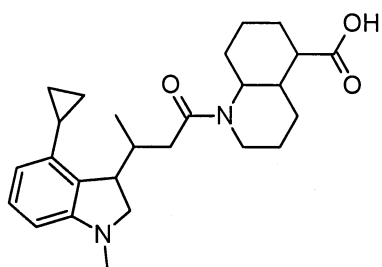
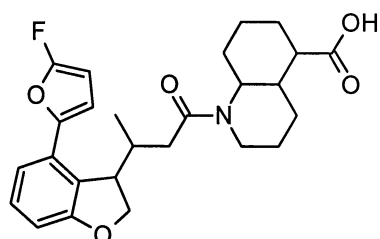
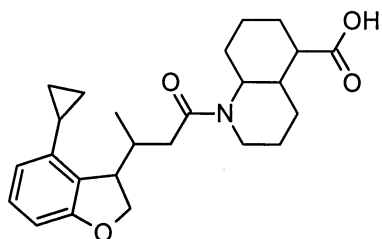
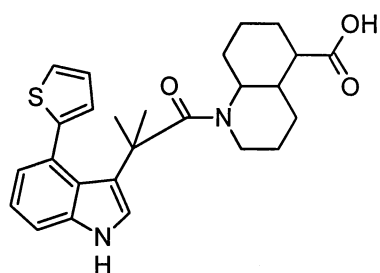
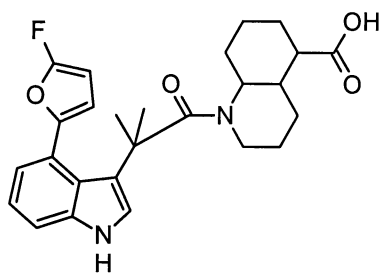


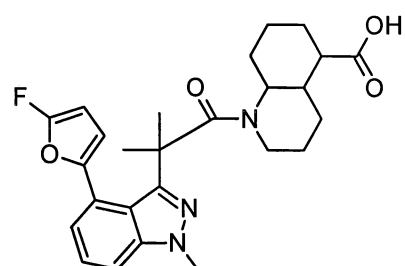
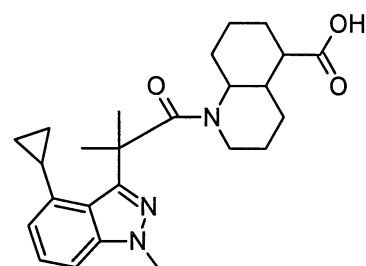
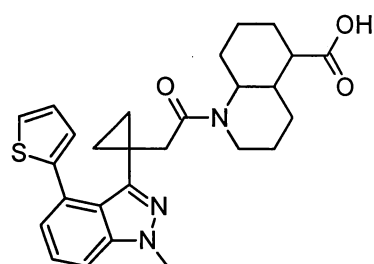
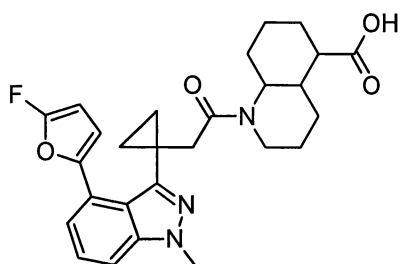
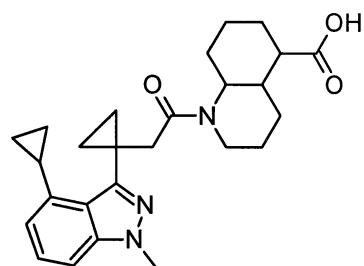
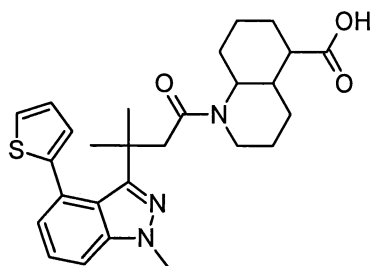
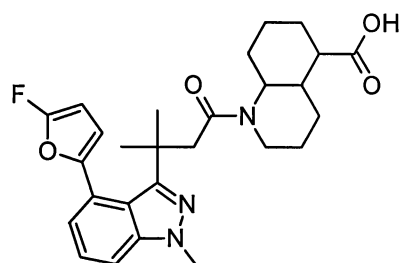
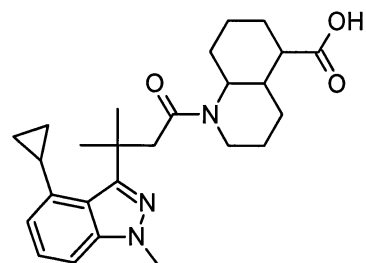
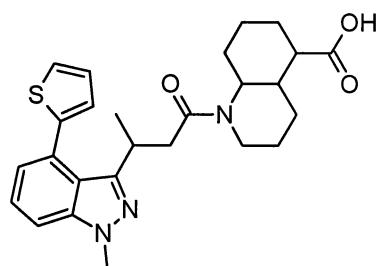
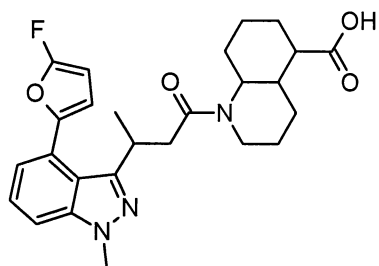


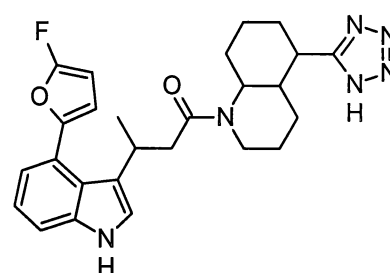
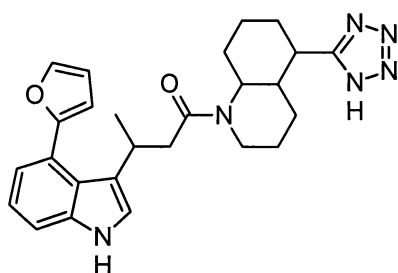
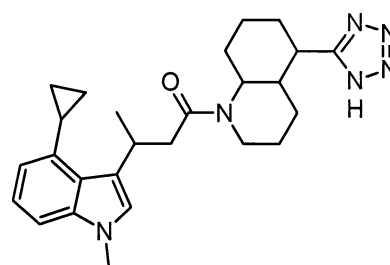
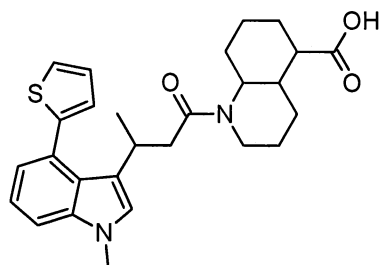
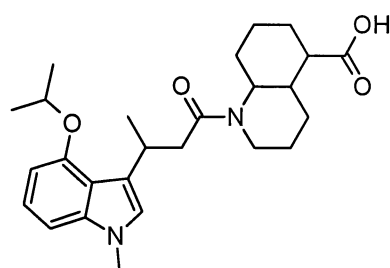
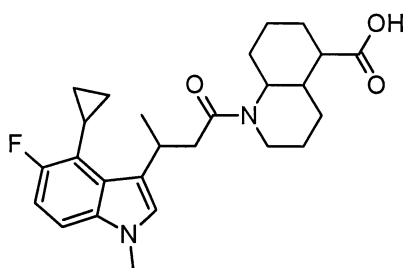
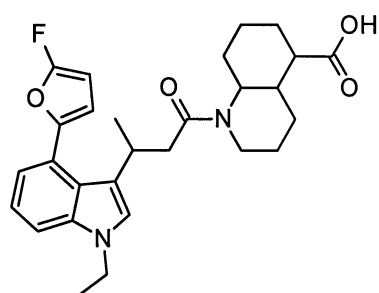
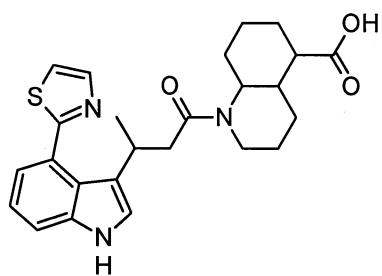
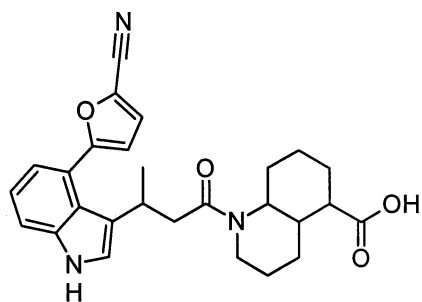
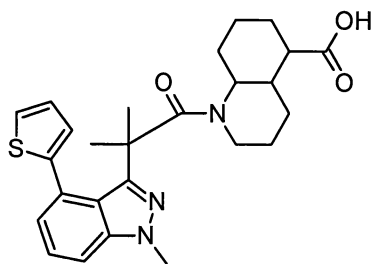


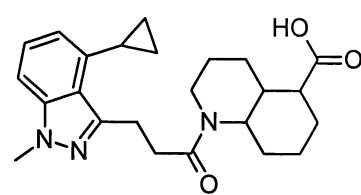
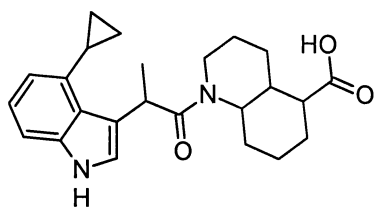
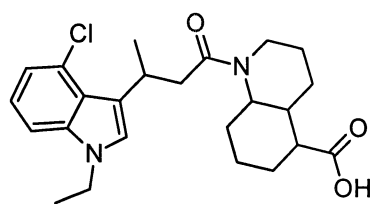
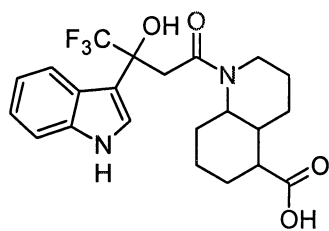
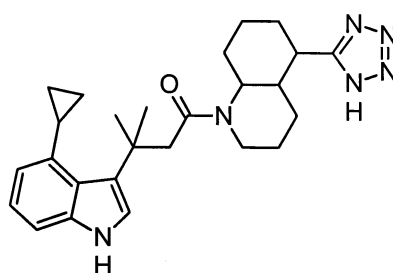
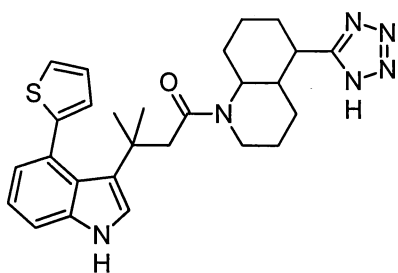
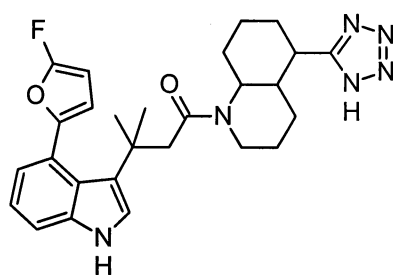
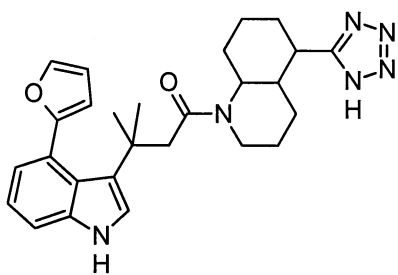
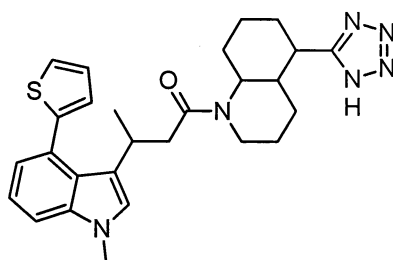
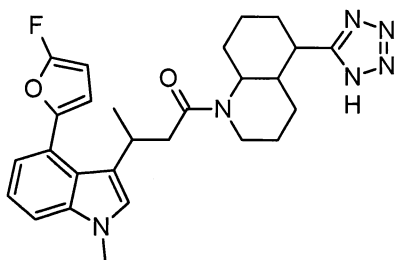
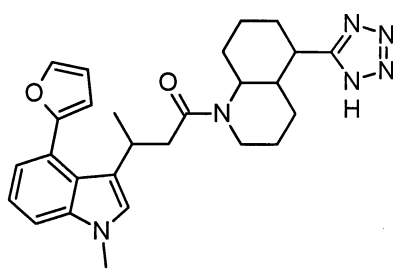
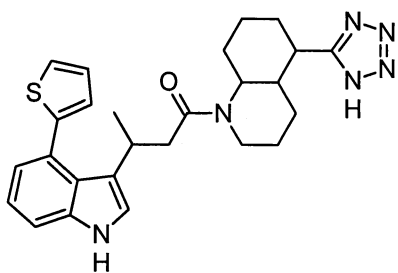


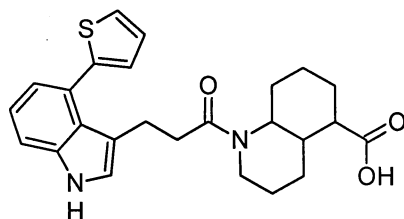
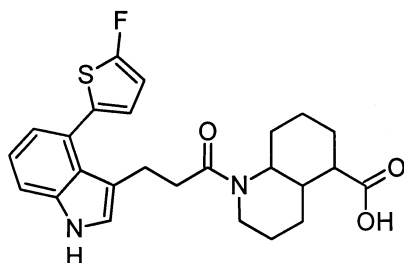
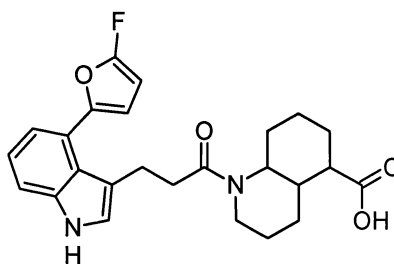
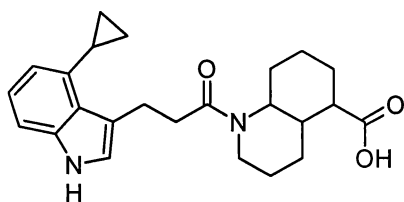






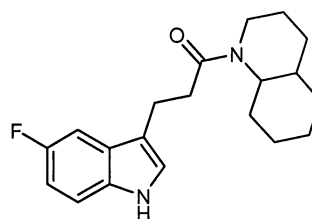
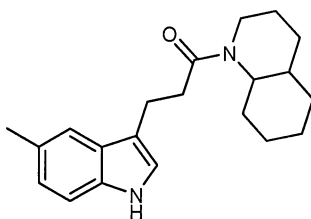
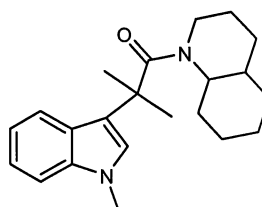
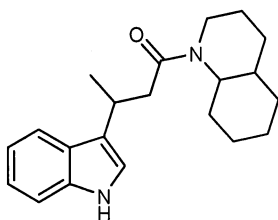


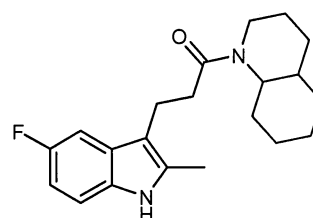
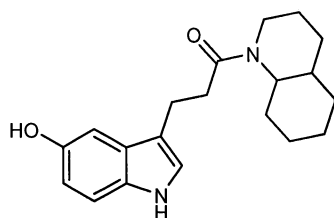
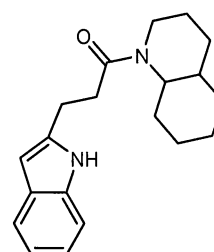
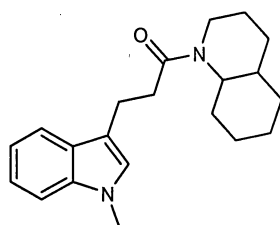
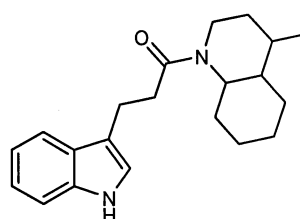
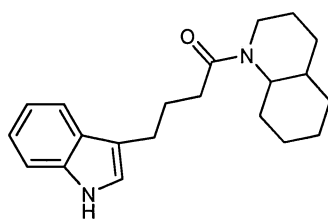
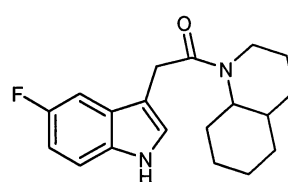
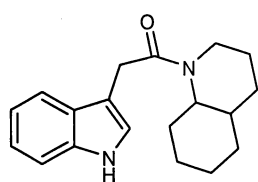
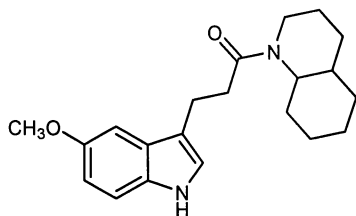
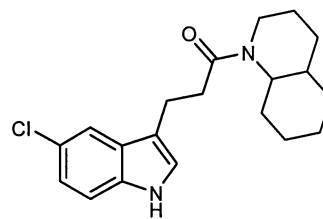




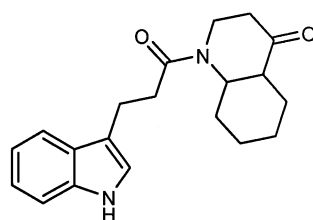
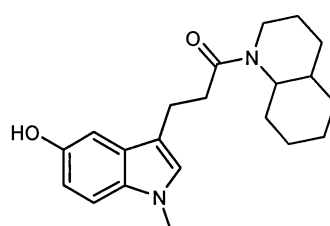
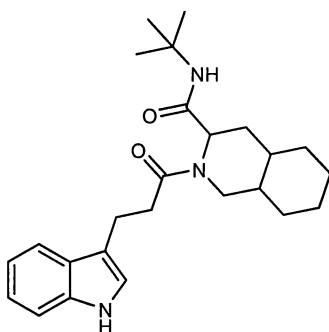
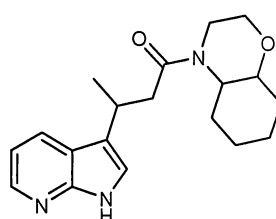
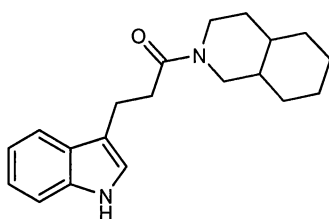
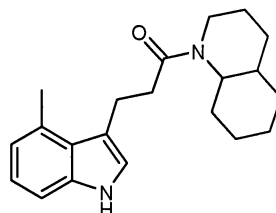
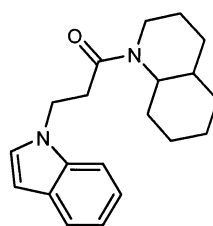
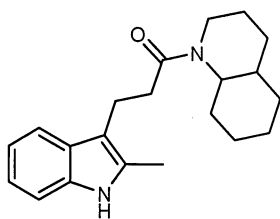
hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức sau:

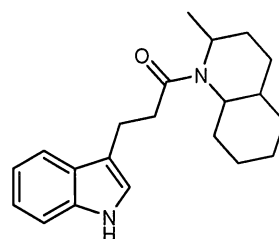
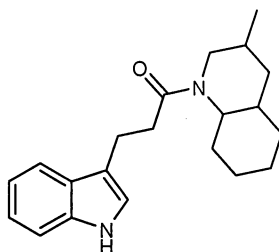
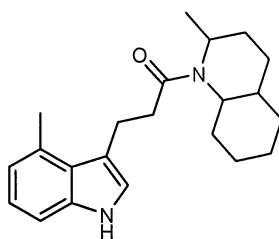
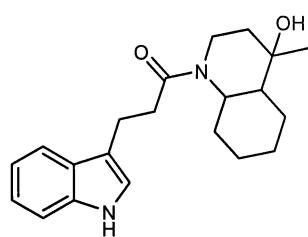
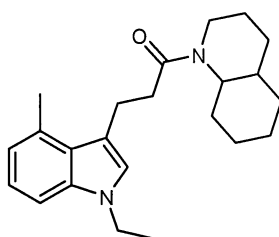
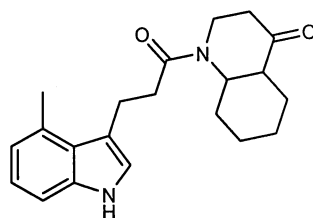
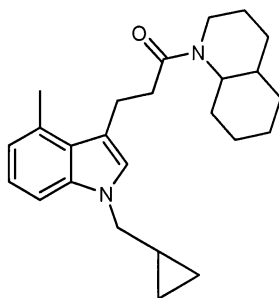
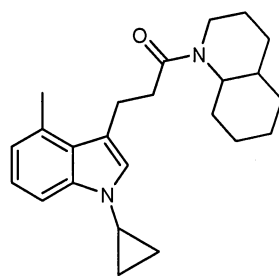
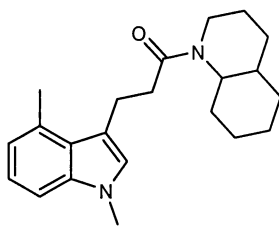




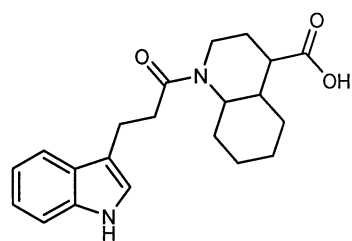
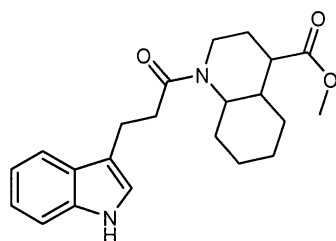
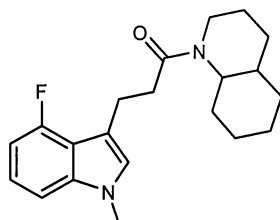
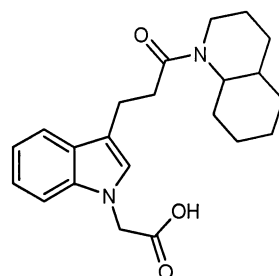
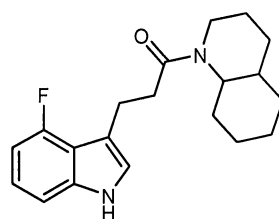
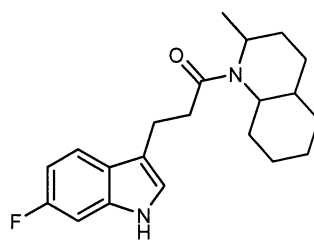
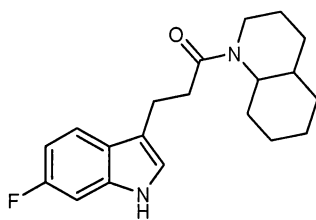
21571



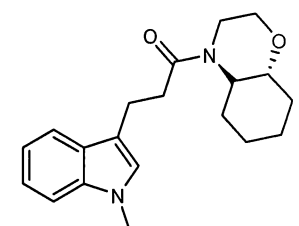
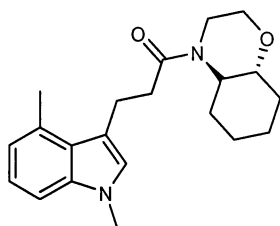
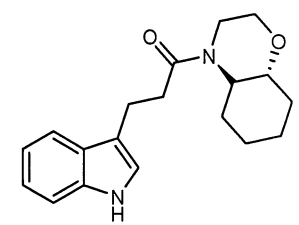
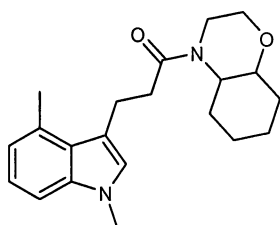
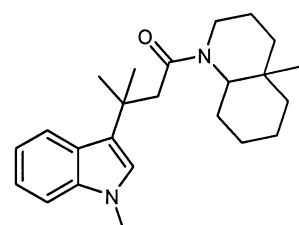
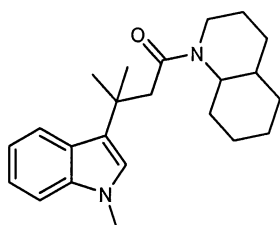
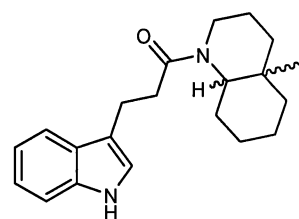
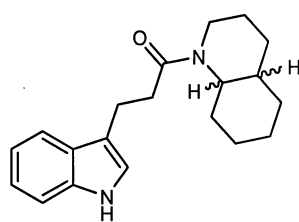
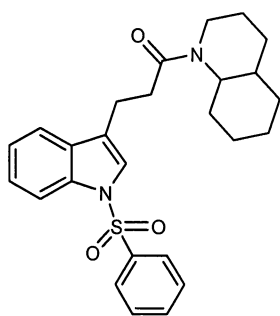
21571

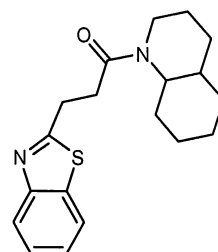
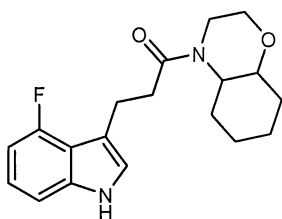
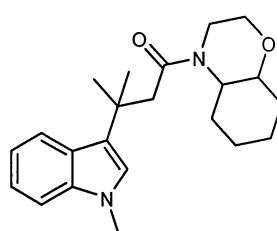
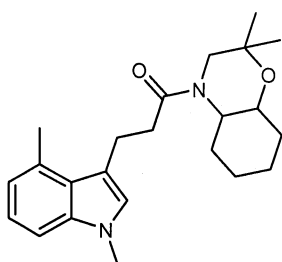
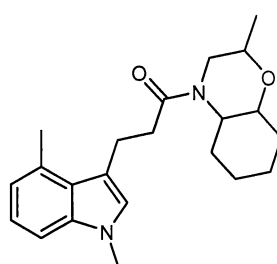
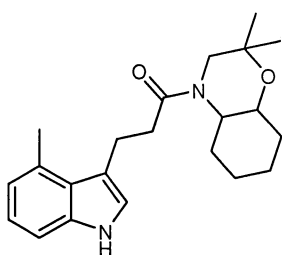
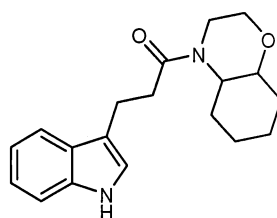
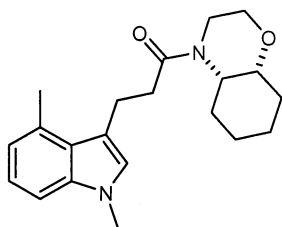
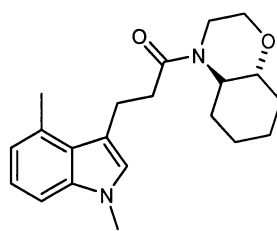
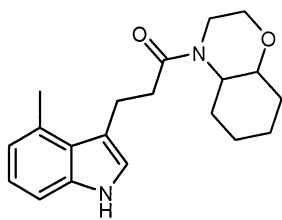


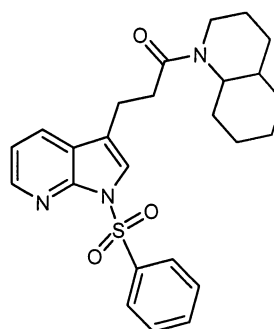
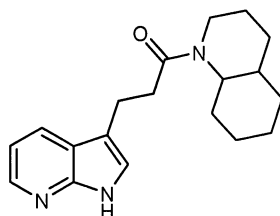
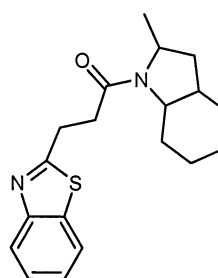
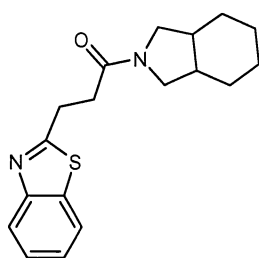
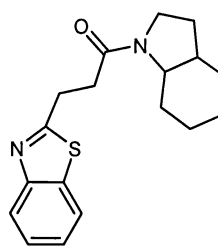
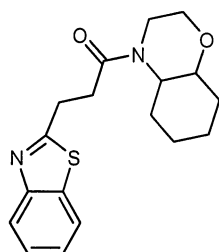
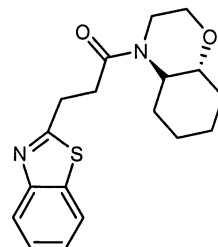
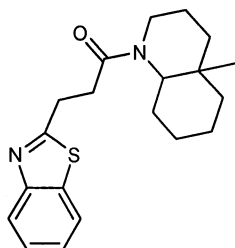
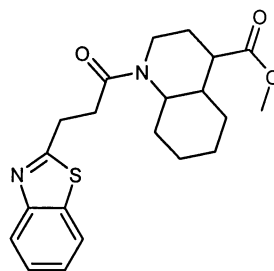
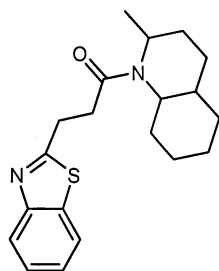
21571

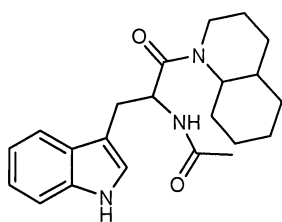
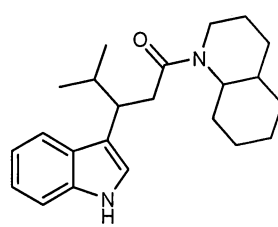
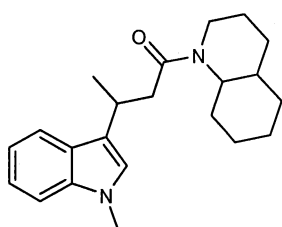
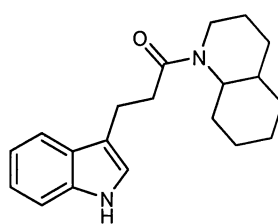
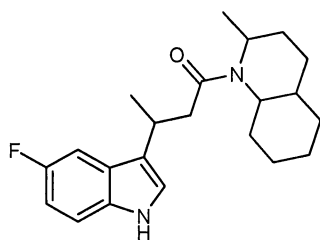
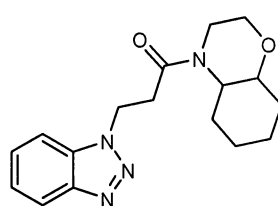
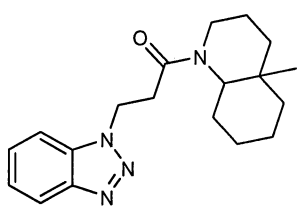
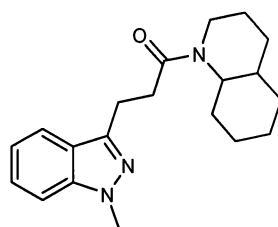
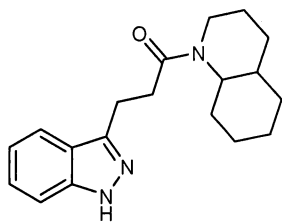
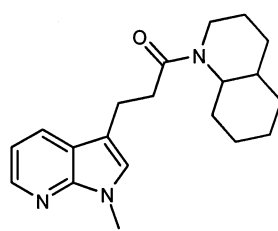
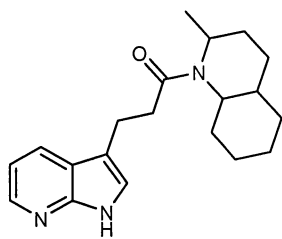


21571

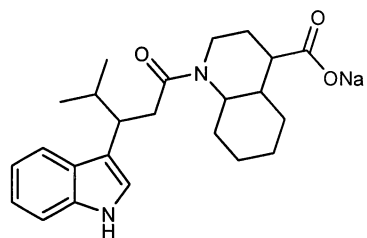
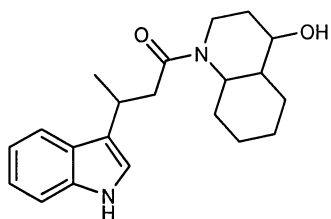
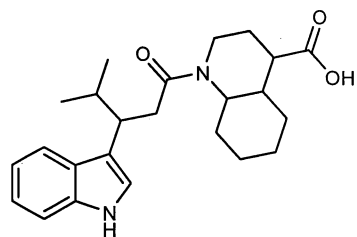
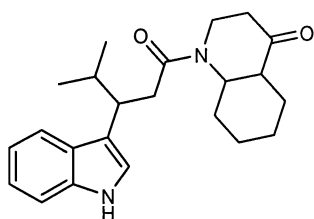
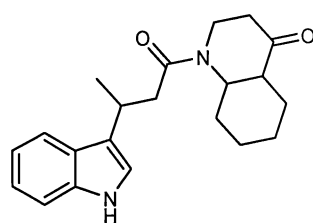
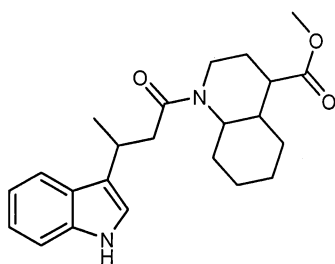
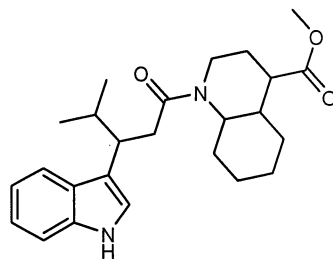
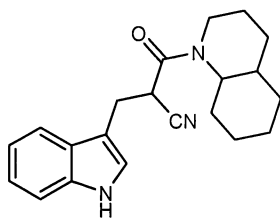


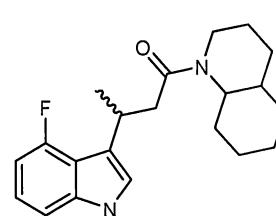
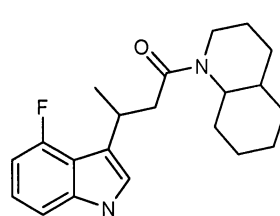
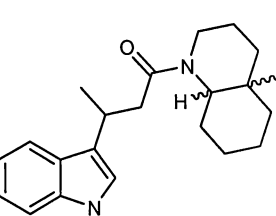
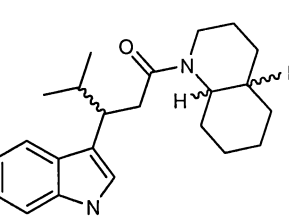
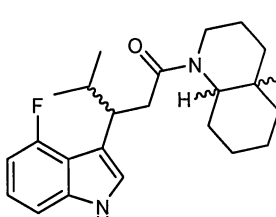
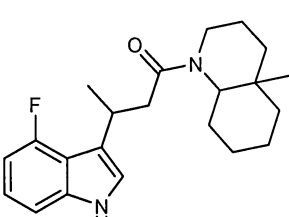
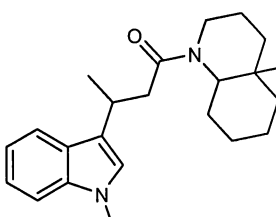
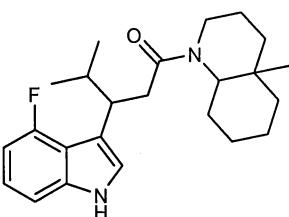
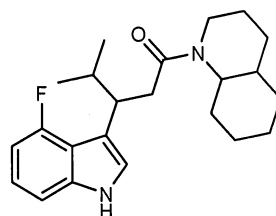
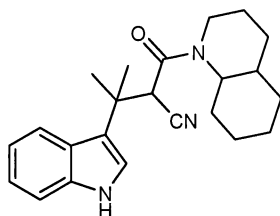
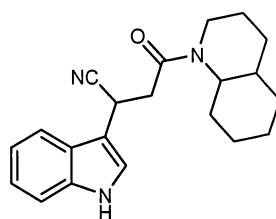
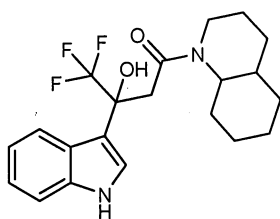


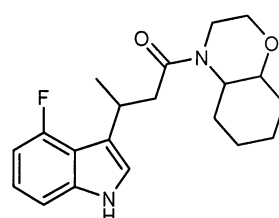
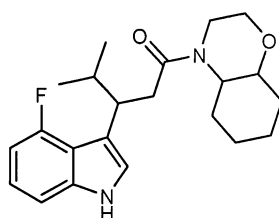
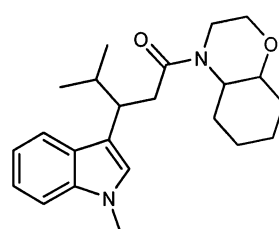
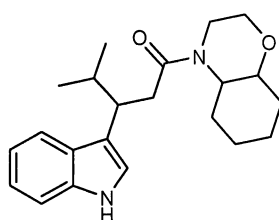
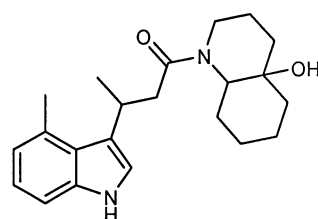
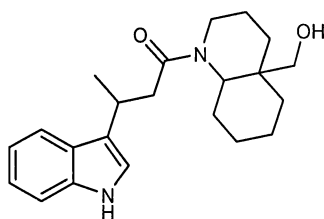
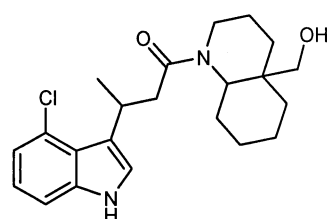
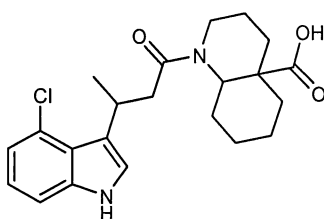
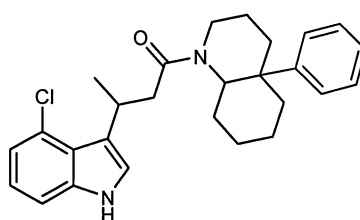
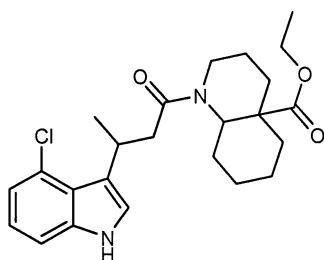
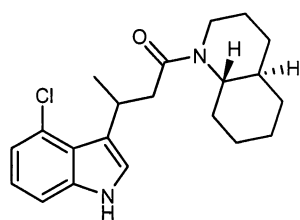
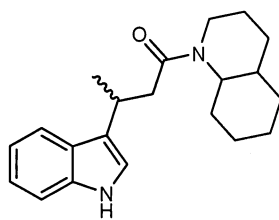


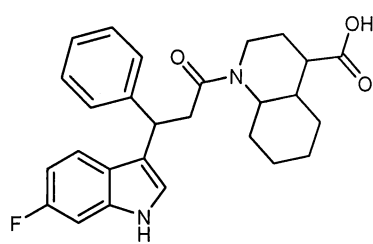
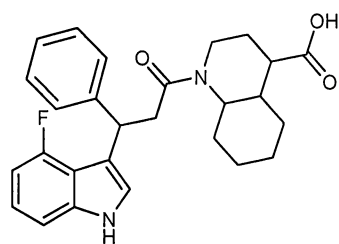
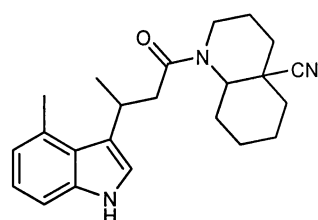
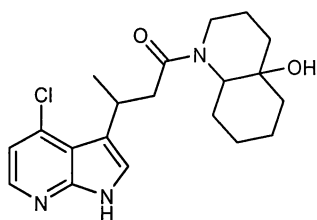
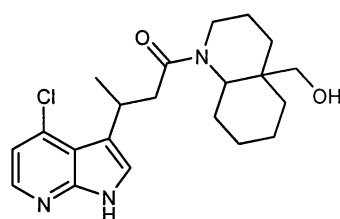
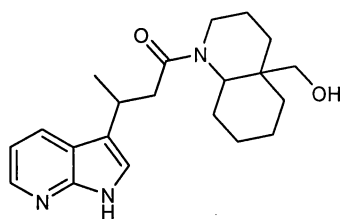
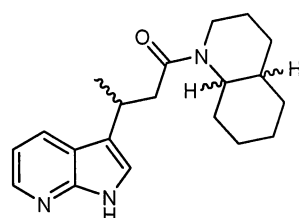
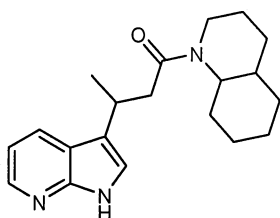
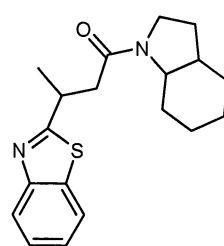
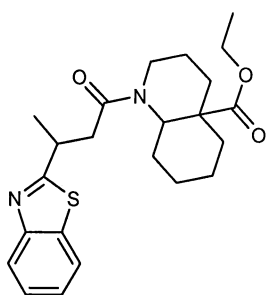
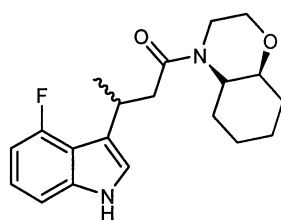
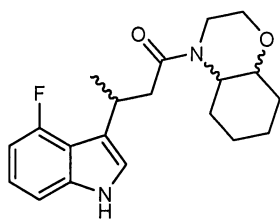


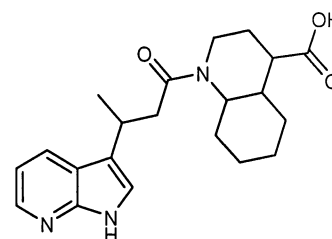
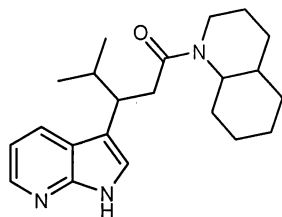
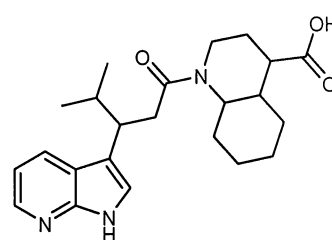
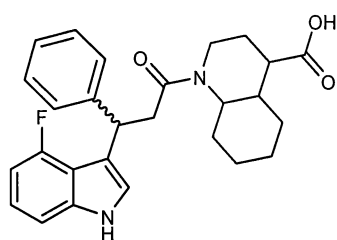
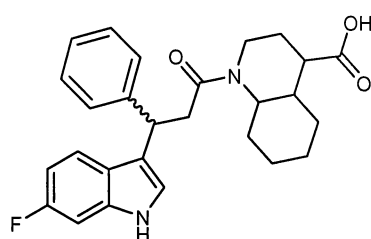
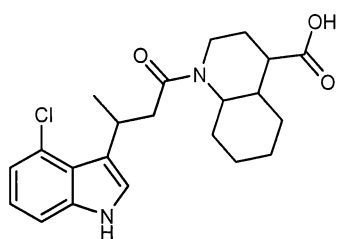
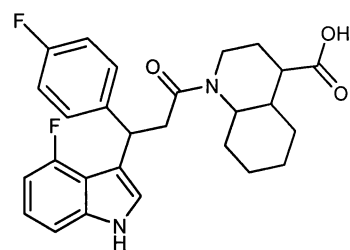
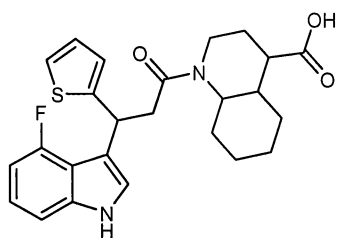
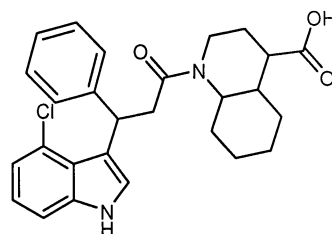
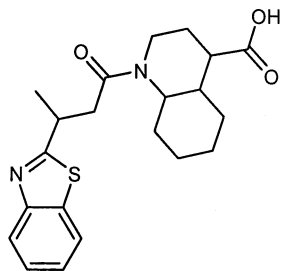
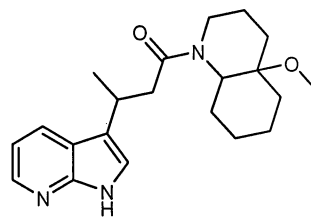
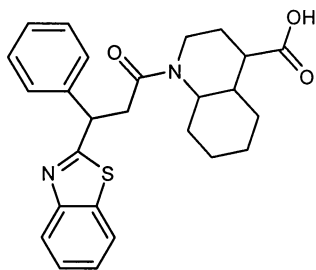
21571

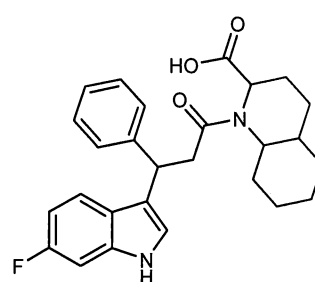
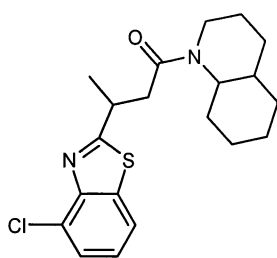
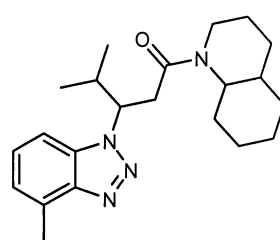
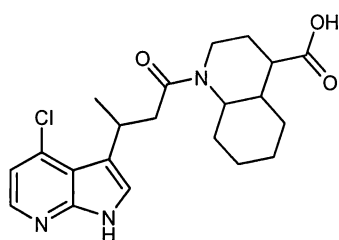
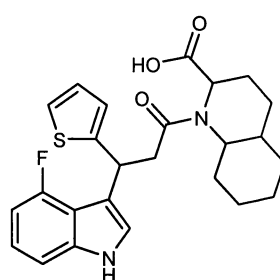
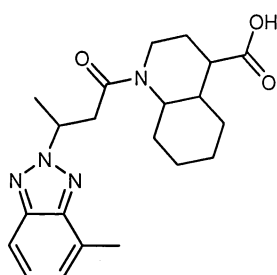
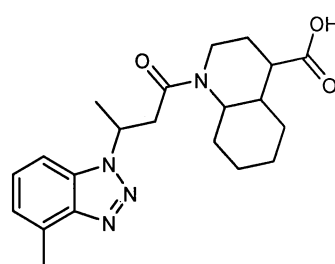
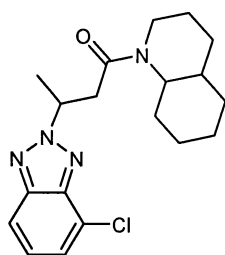
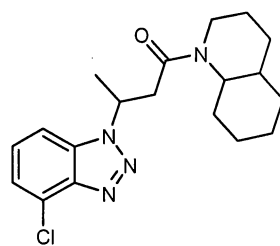


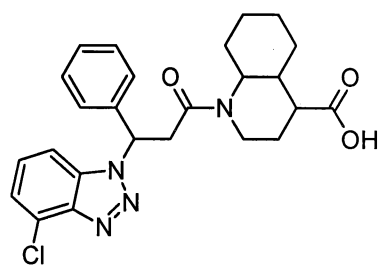
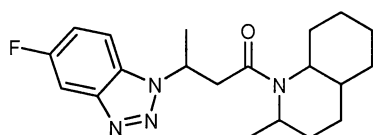
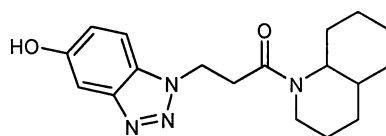
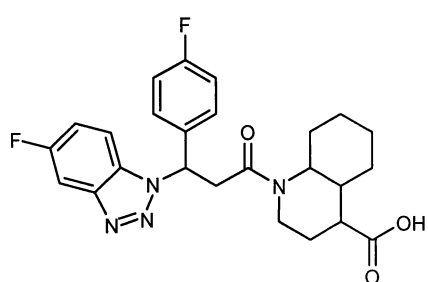
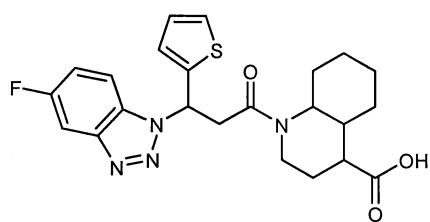
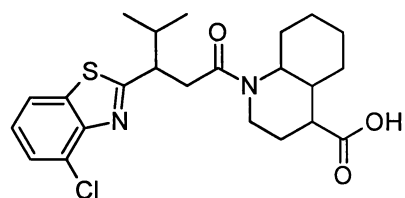
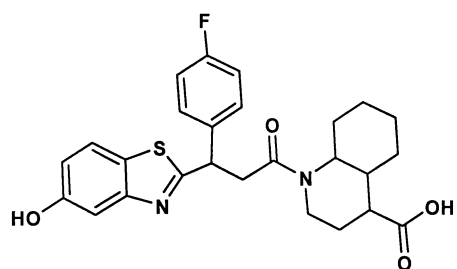
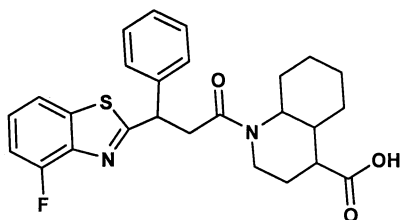
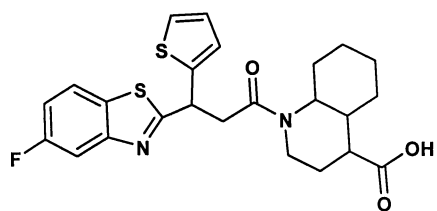
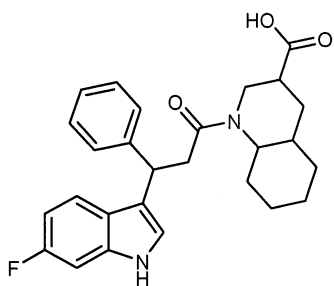


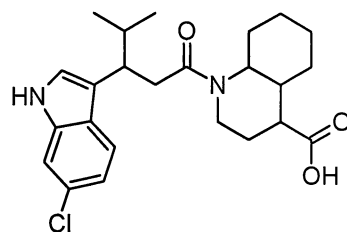
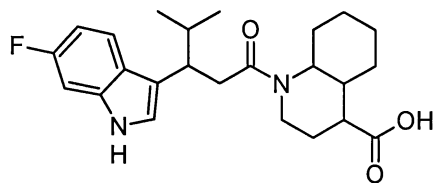
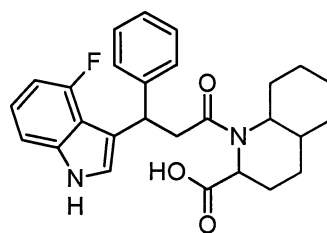
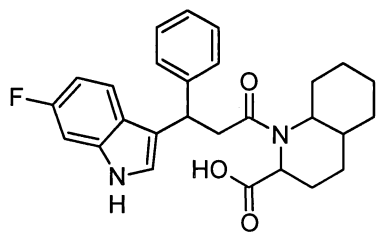
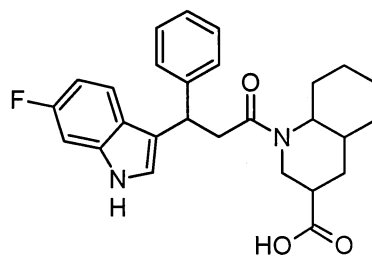
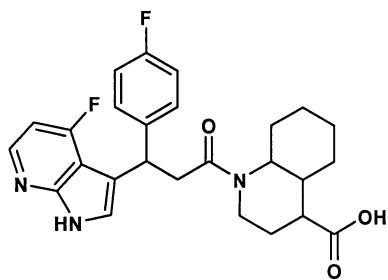
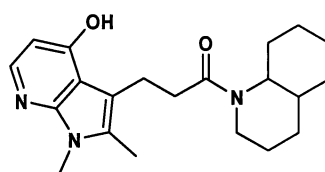
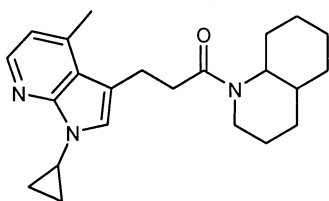
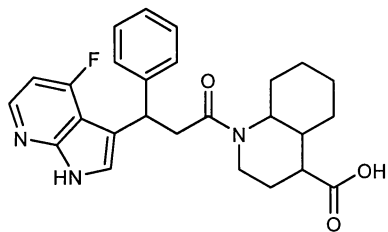
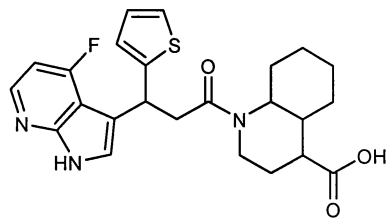
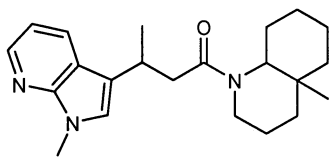


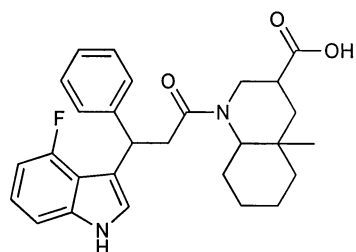
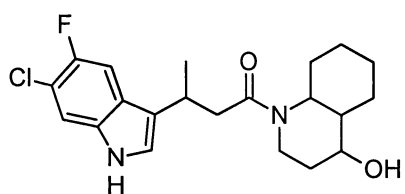
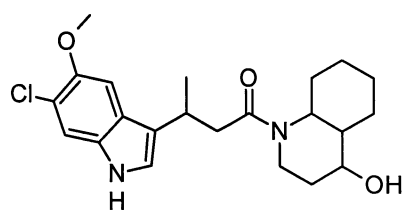
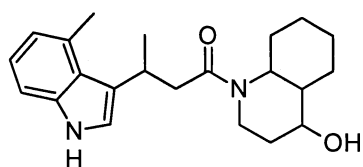
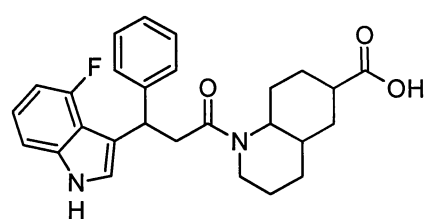
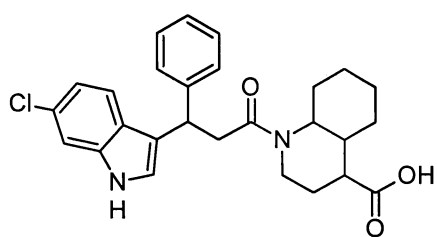
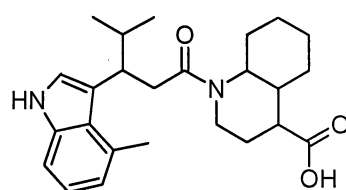
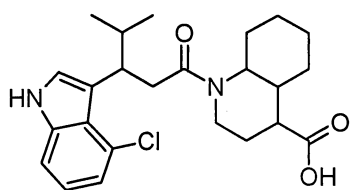
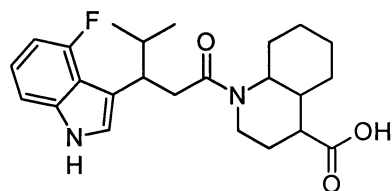
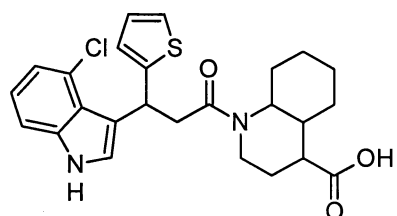
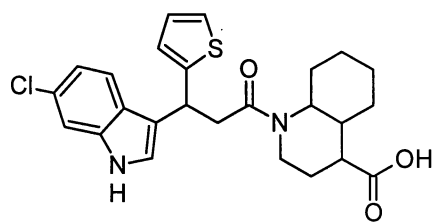
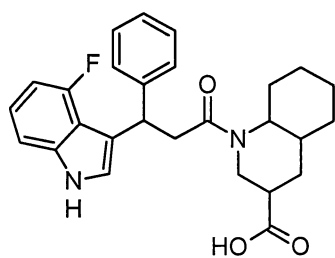


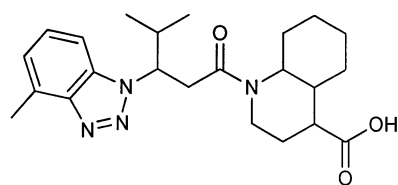
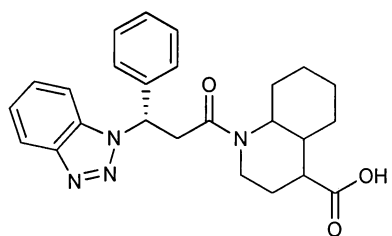
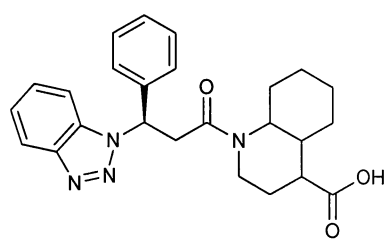
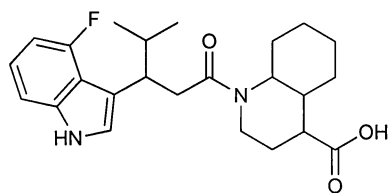
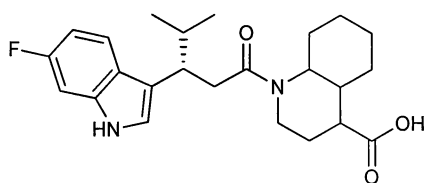
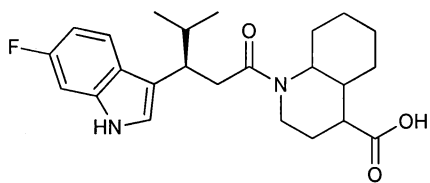
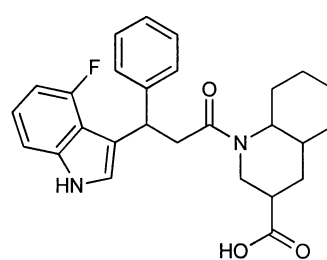
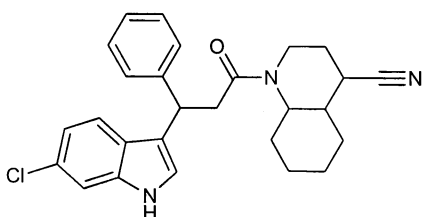
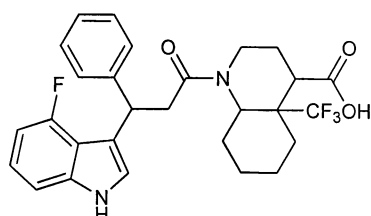
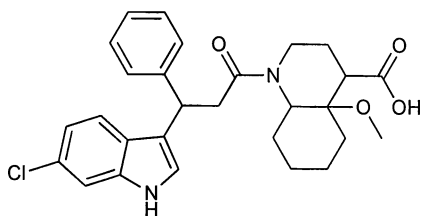
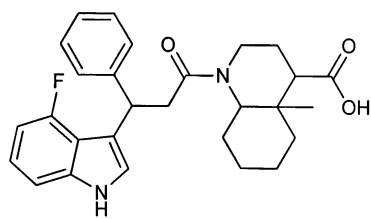
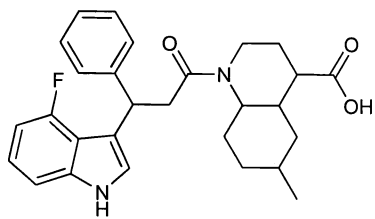


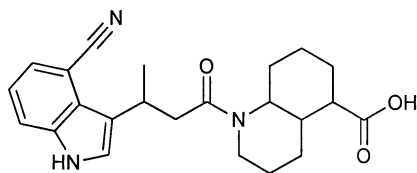
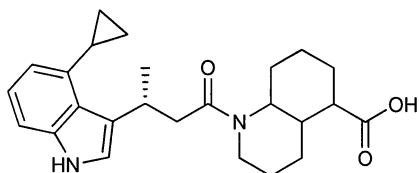
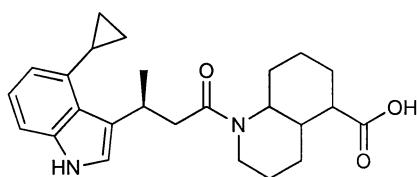
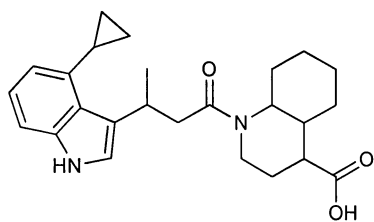
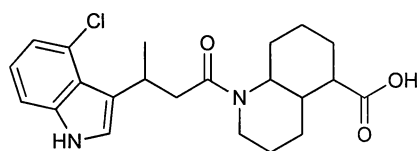
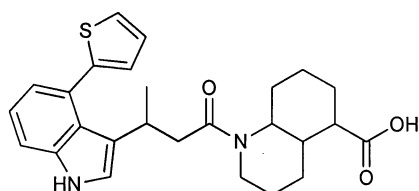
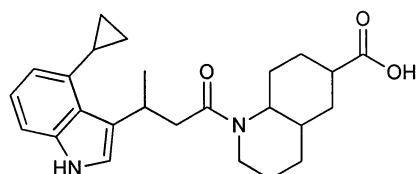
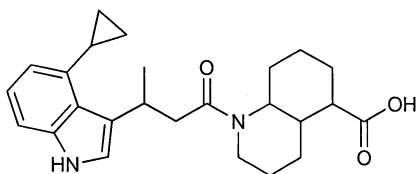
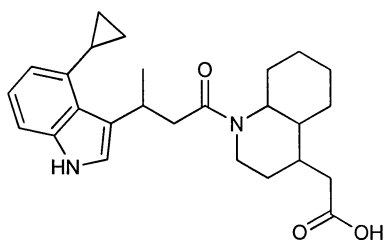
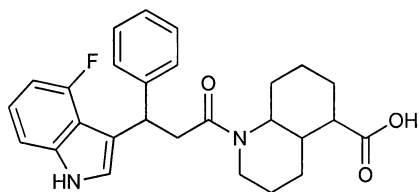
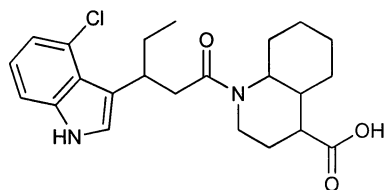
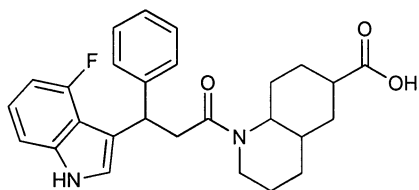
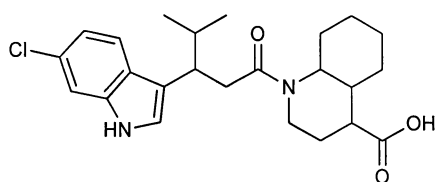
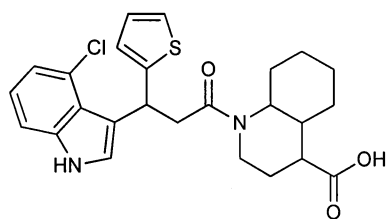


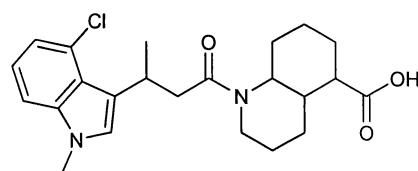
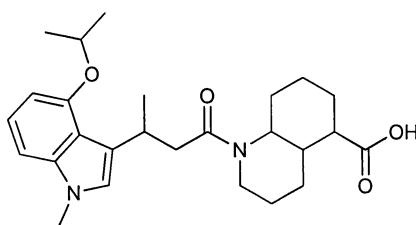
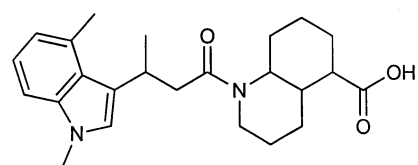
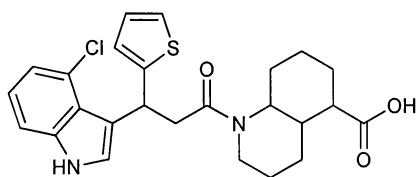
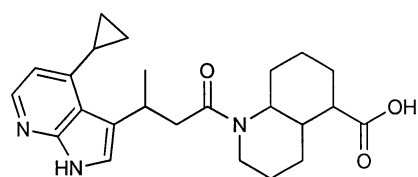
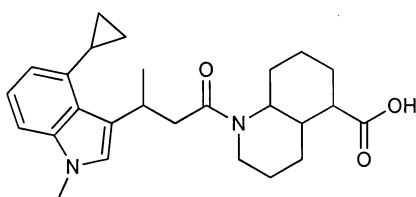
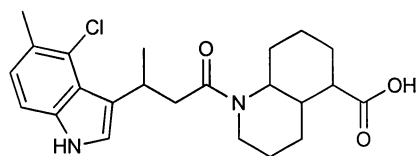
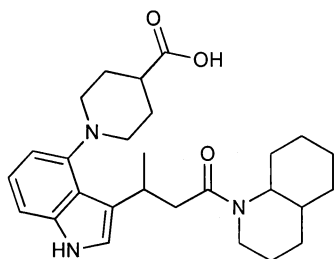
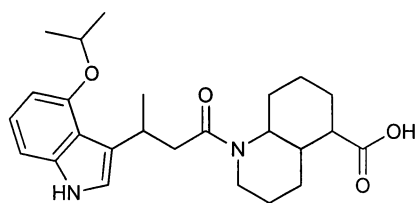
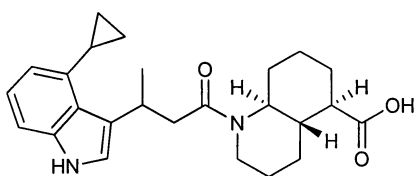




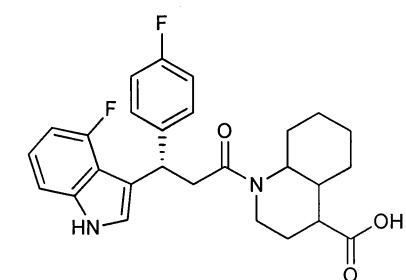
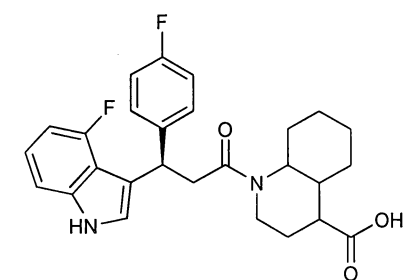
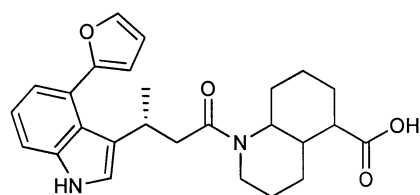
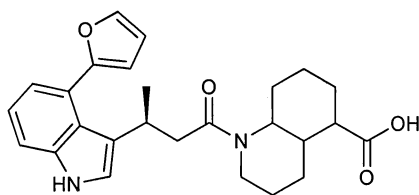
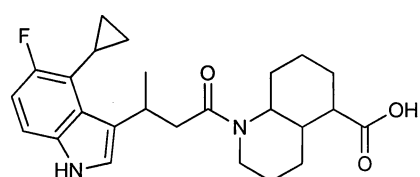
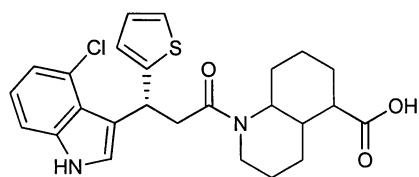
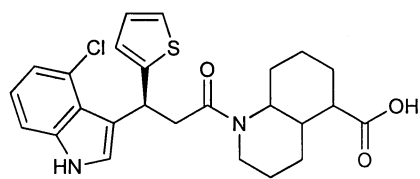
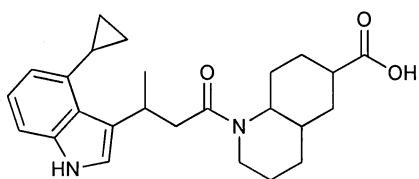
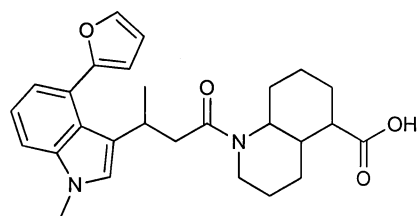
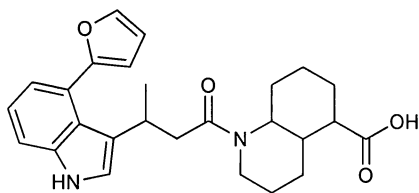
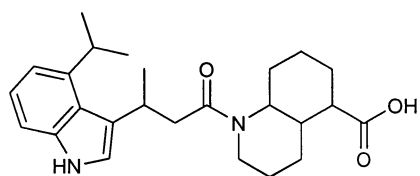
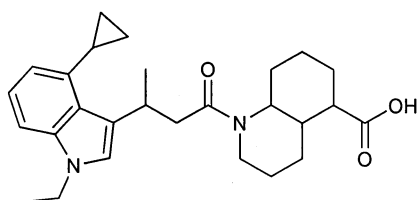




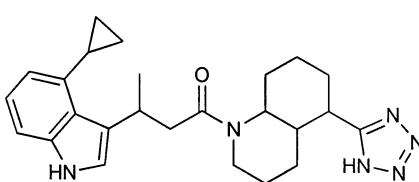
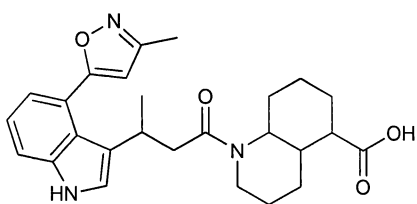
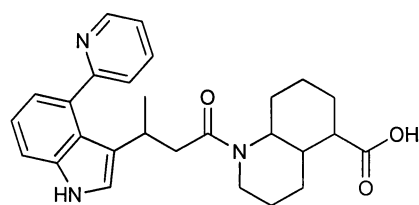
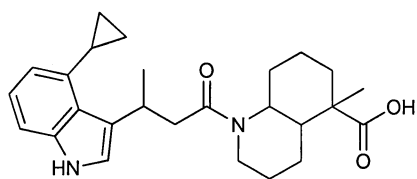
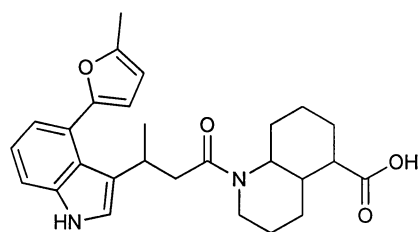
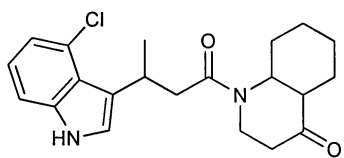
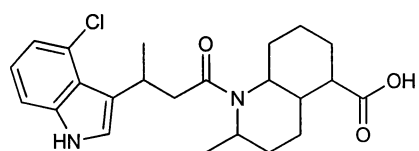
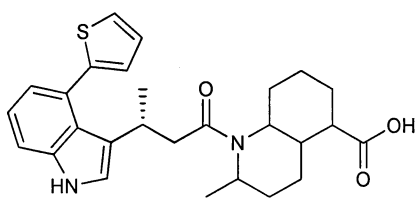
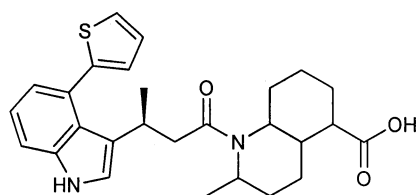
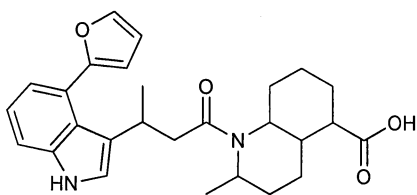
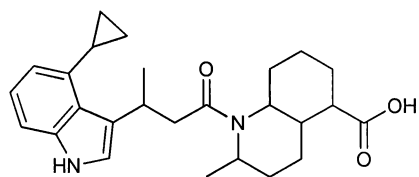
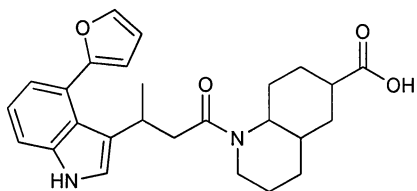
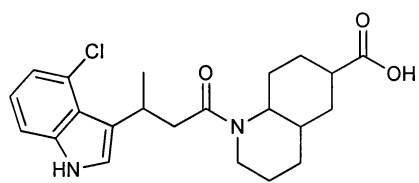
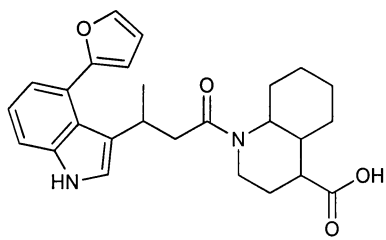




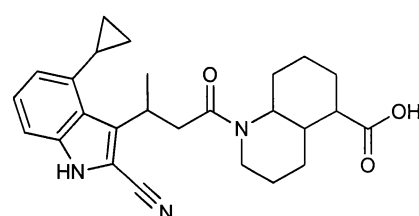
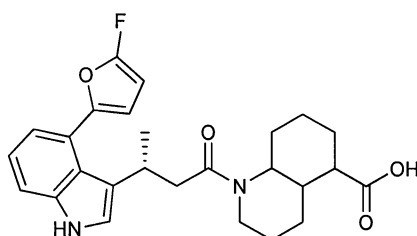
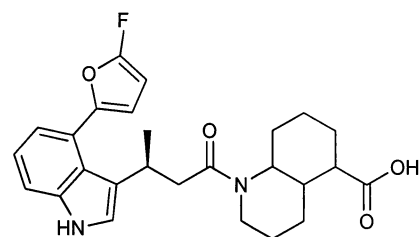
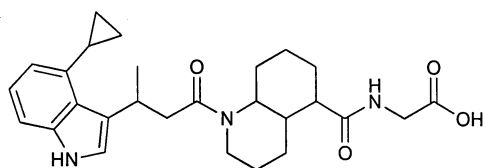
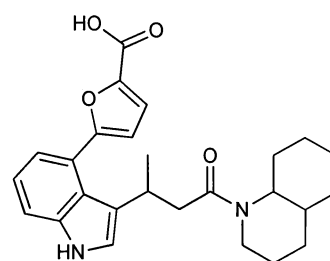
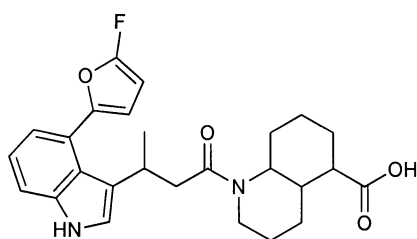
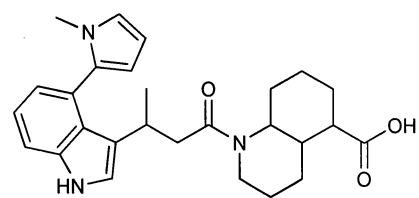
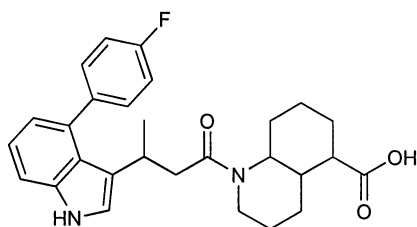
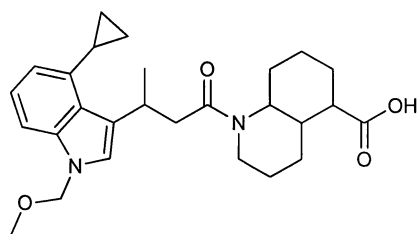
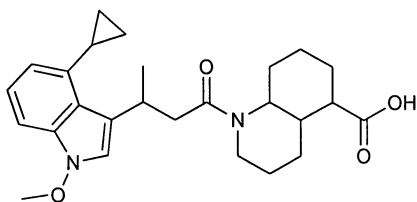
21571

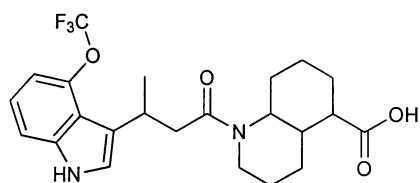
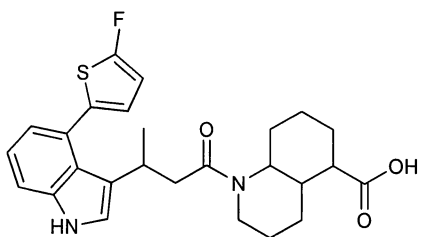
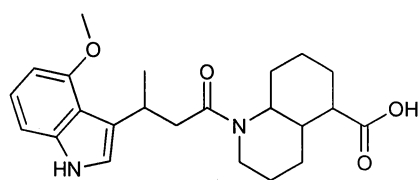
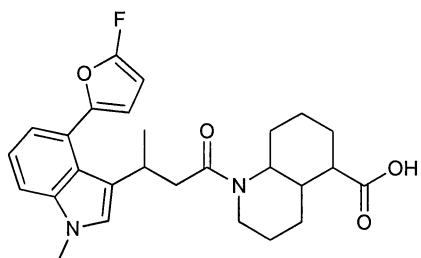
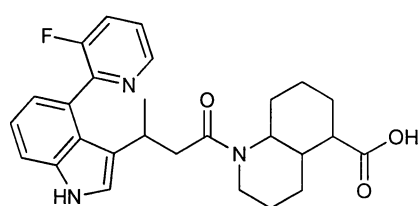
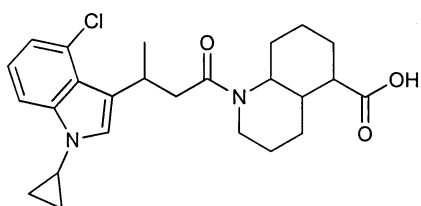
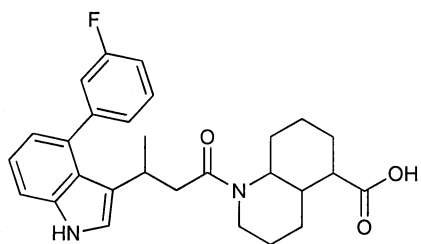
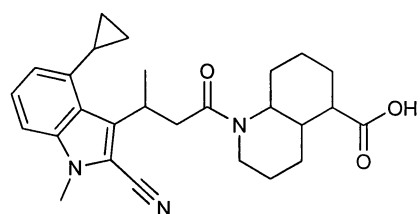
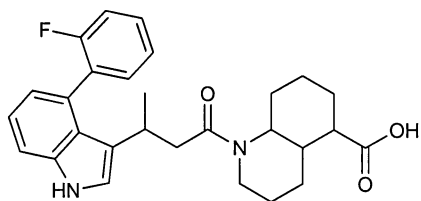
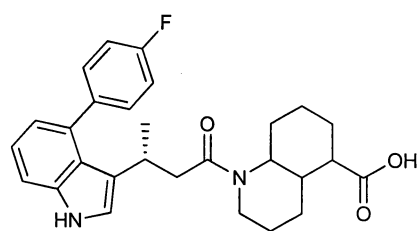
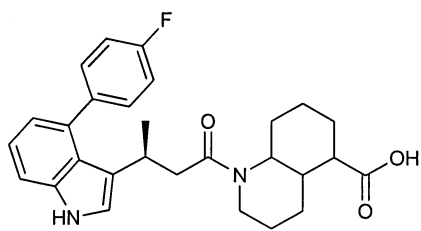


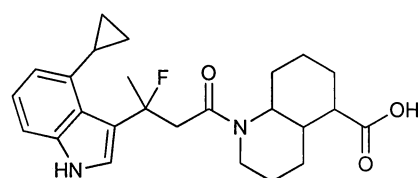
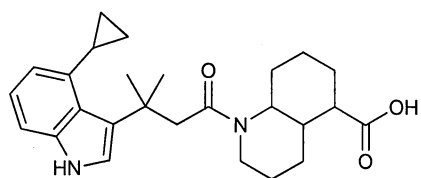
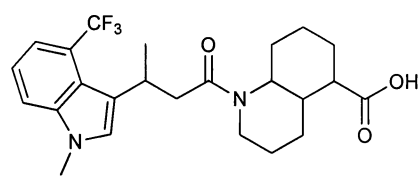
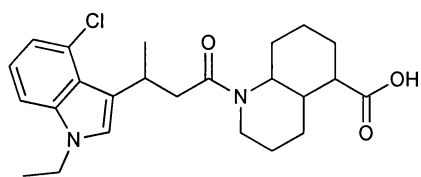
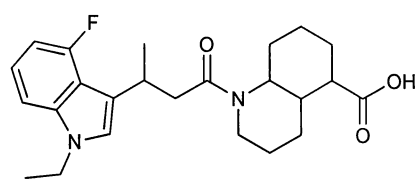
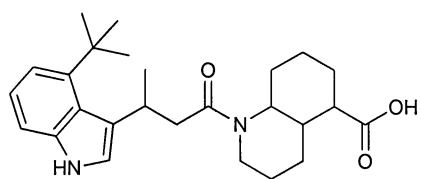
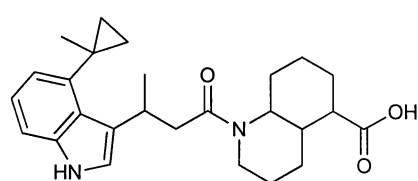
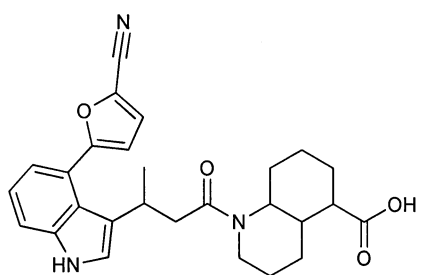
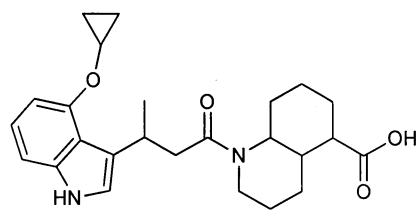
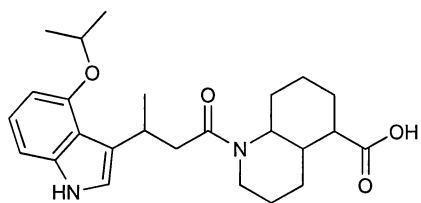
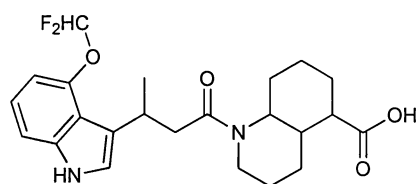
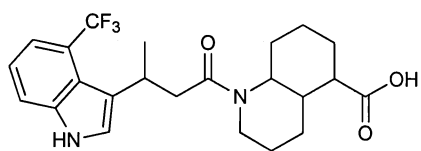
21571

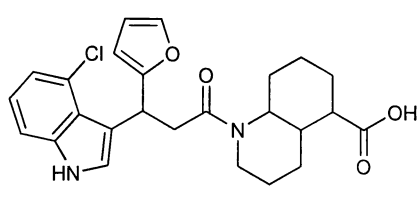
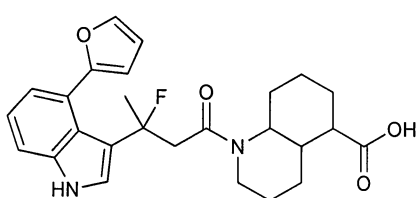
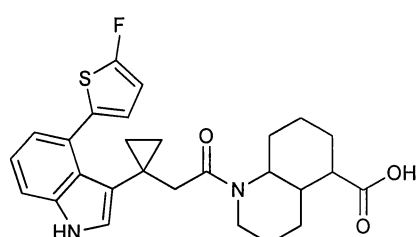
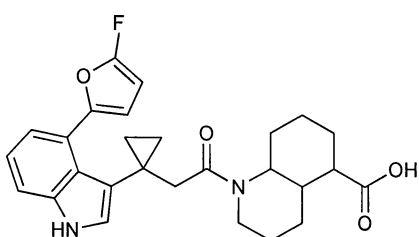
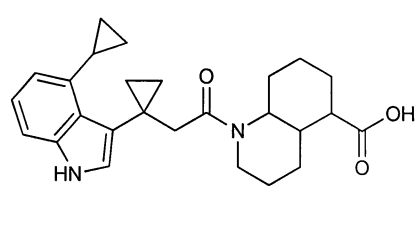
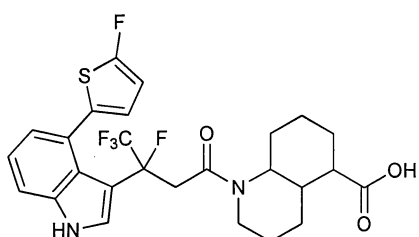
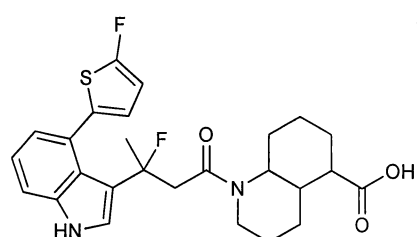
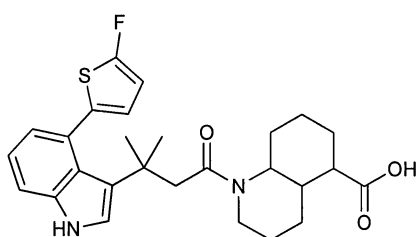
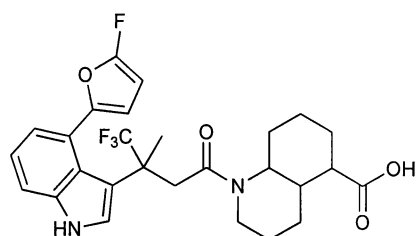
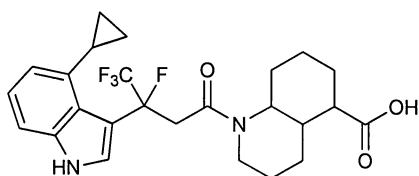
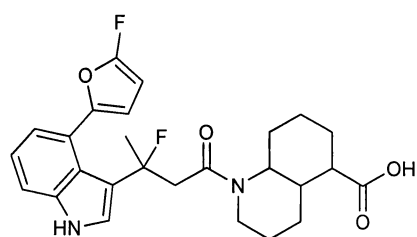
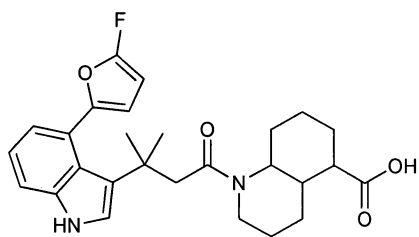


21571

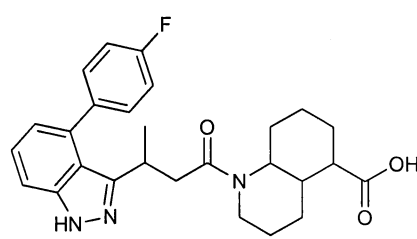
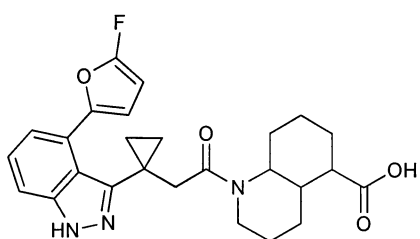
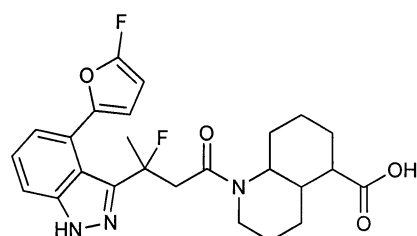
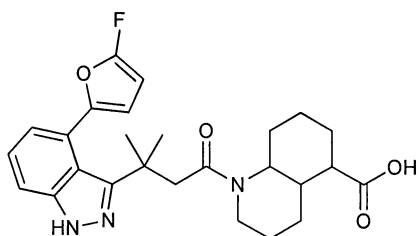
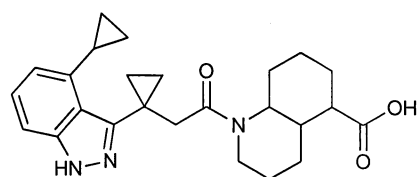
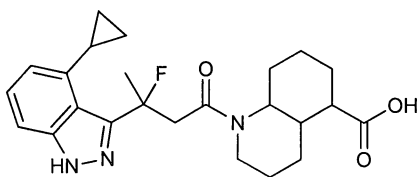
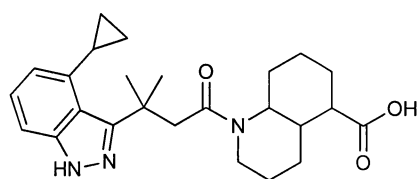
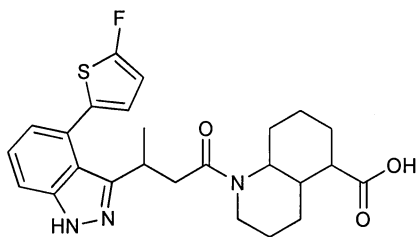
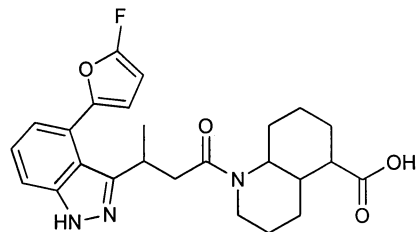
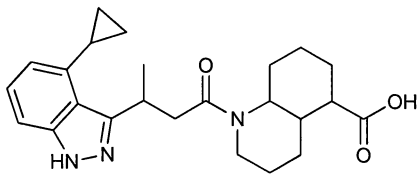
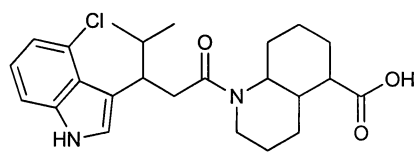
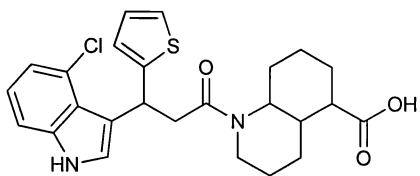


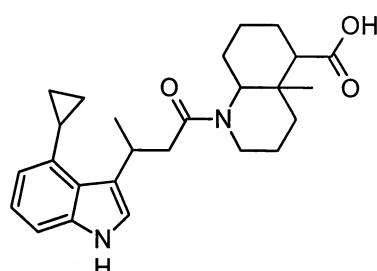
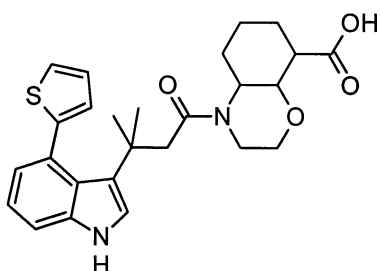
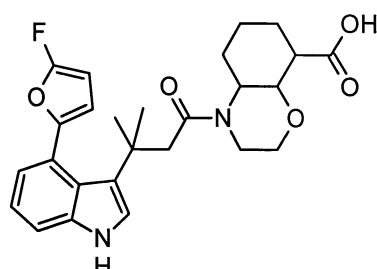
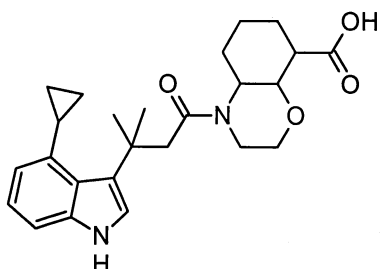
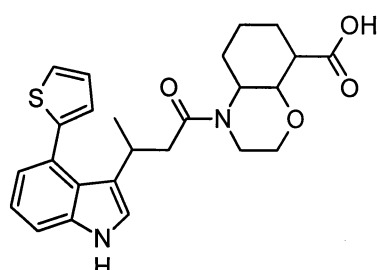
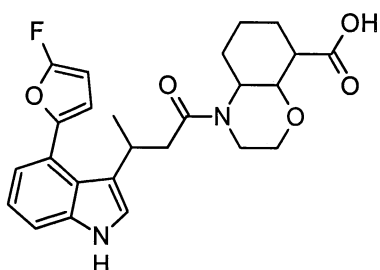
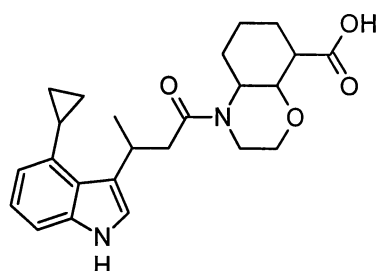
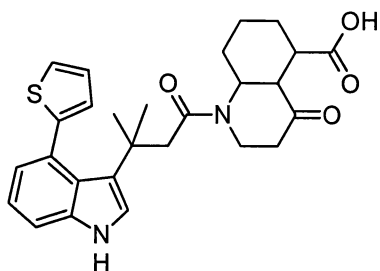
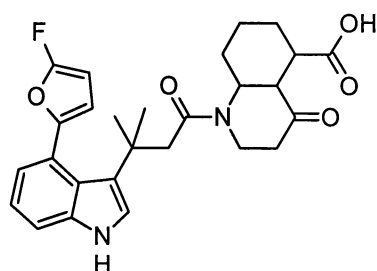
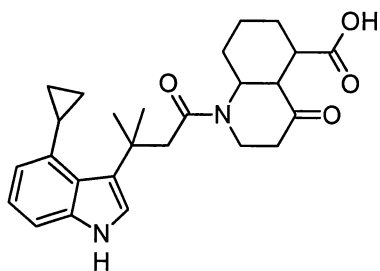


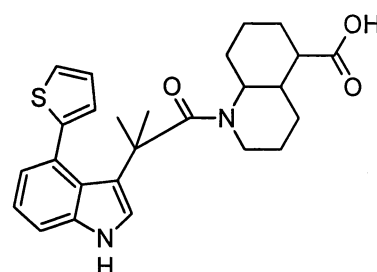
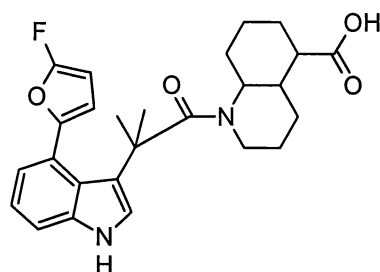
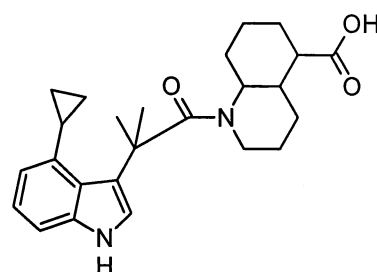
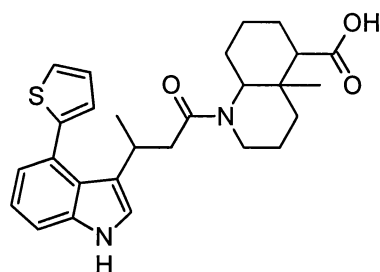
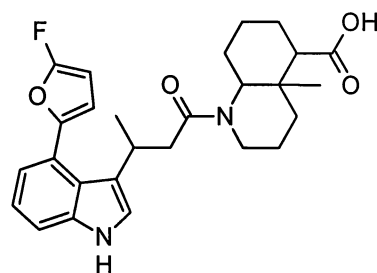
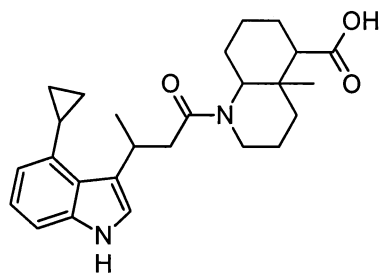
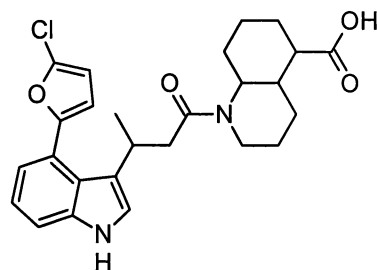
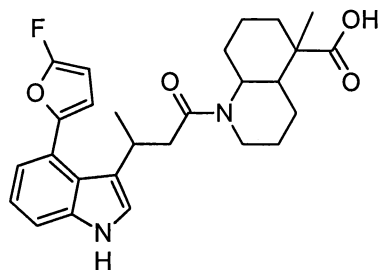
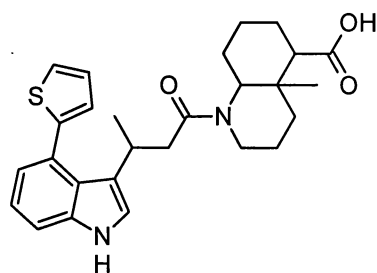
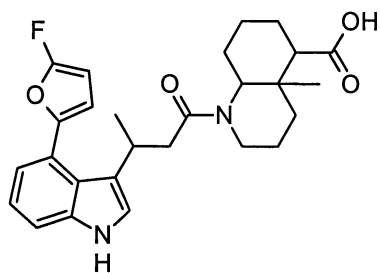


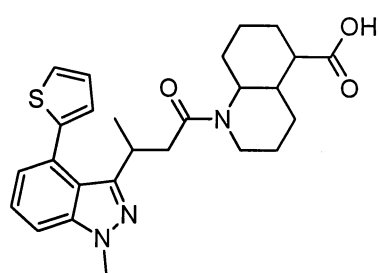
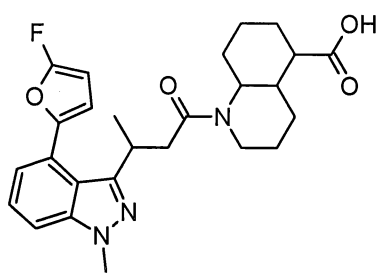
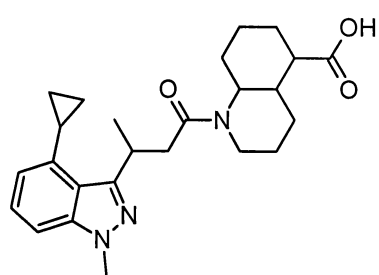
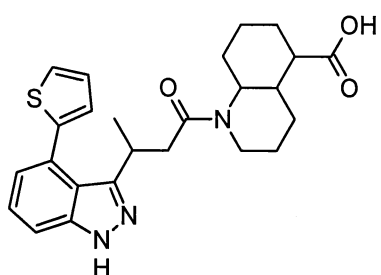
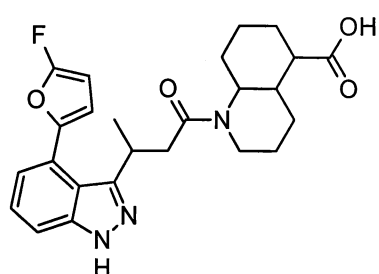
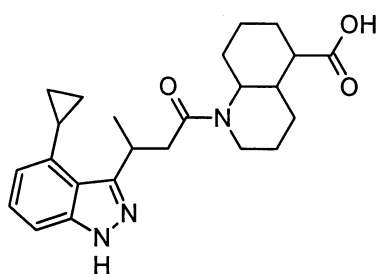
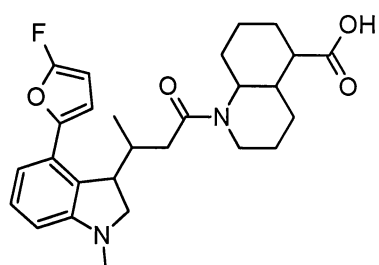
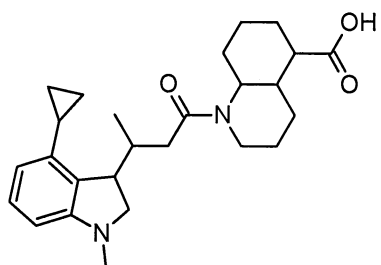
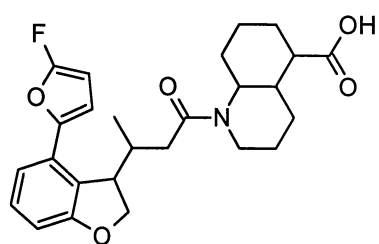
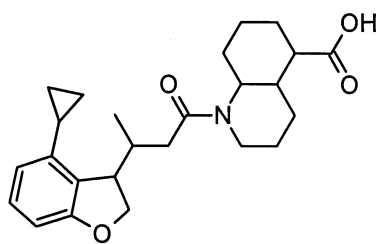


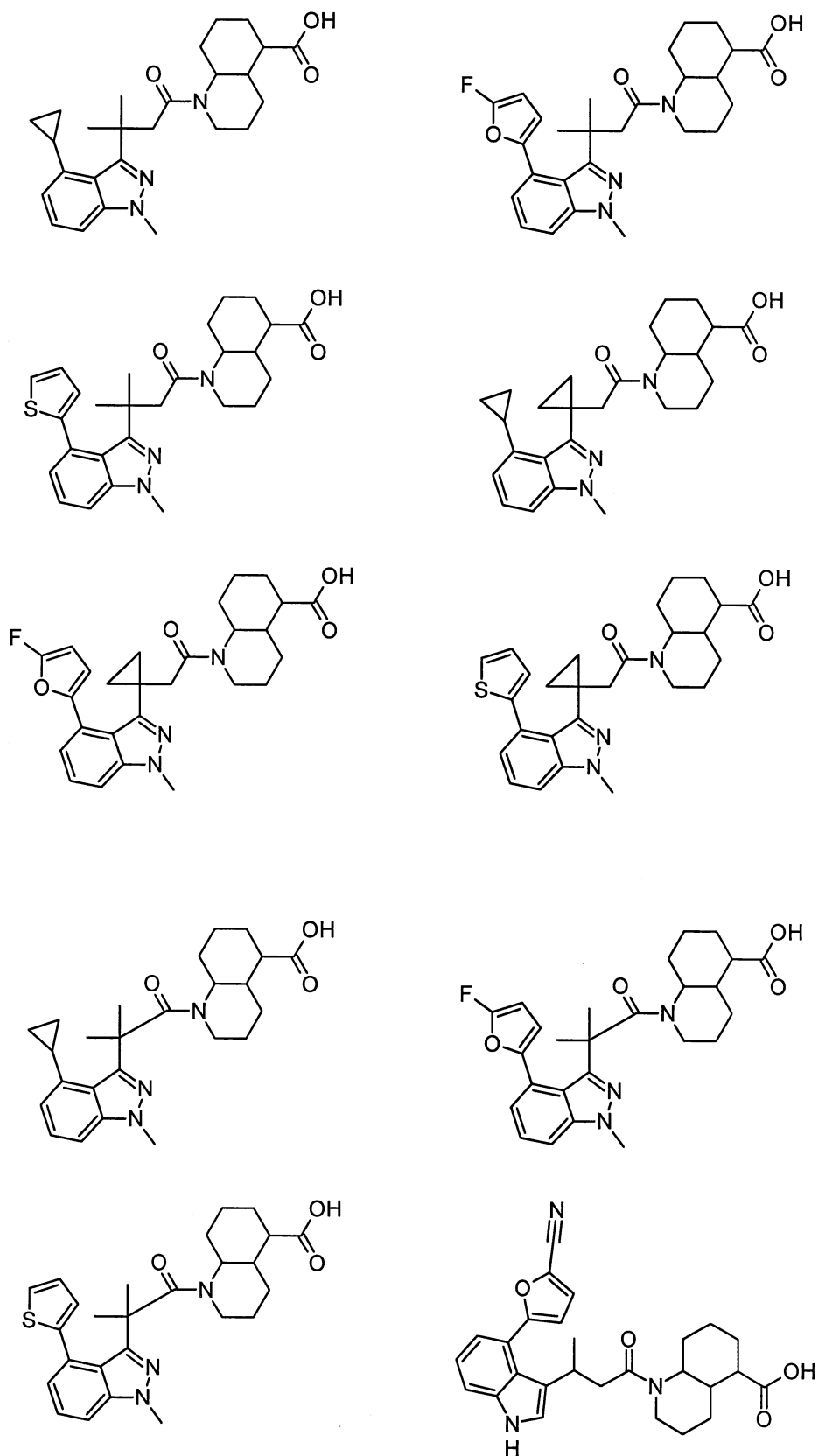
21571

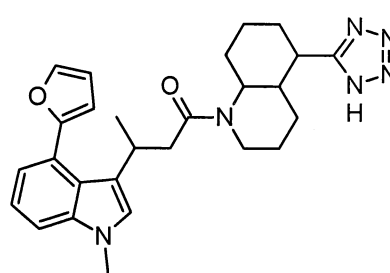
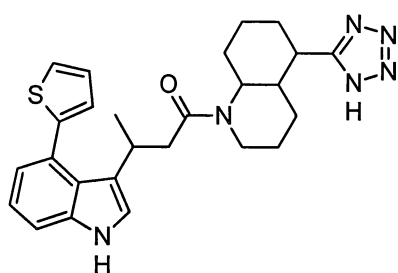
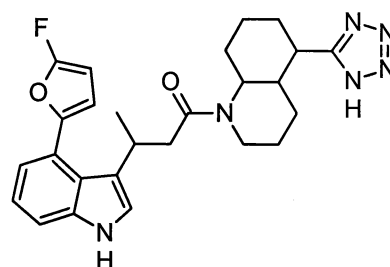
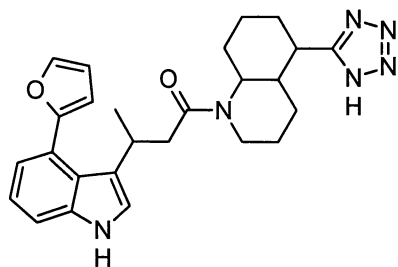
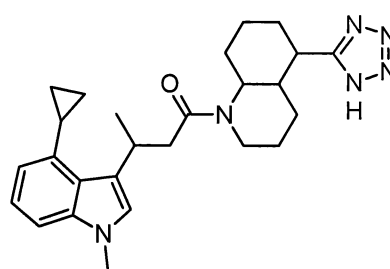
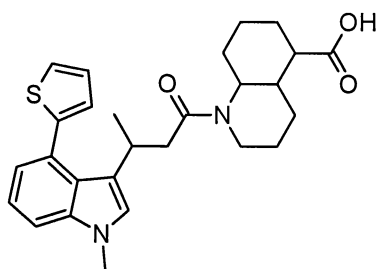
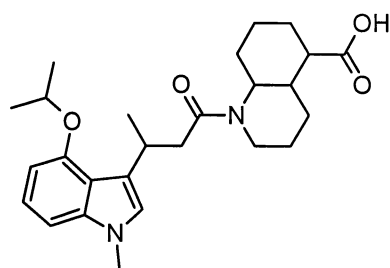
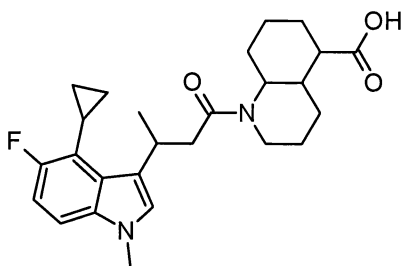
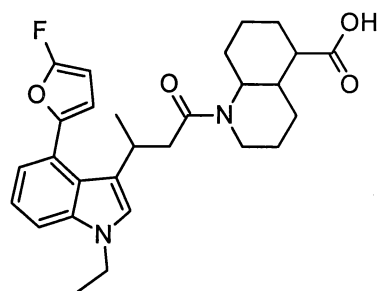
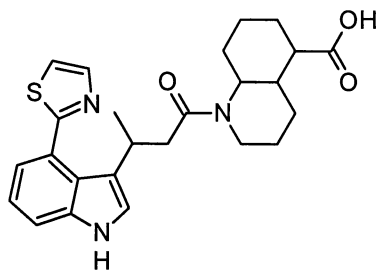


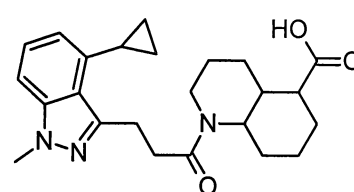
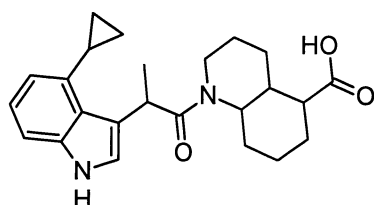
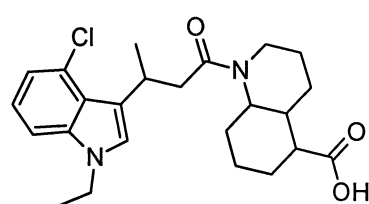
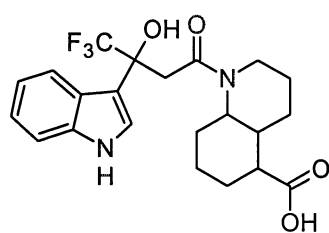
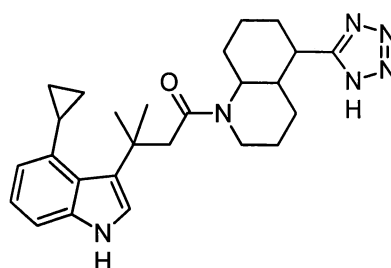
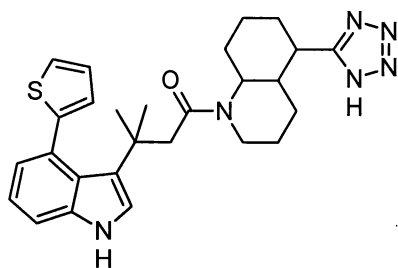
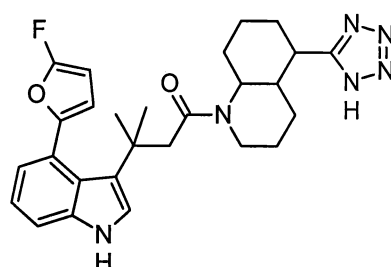
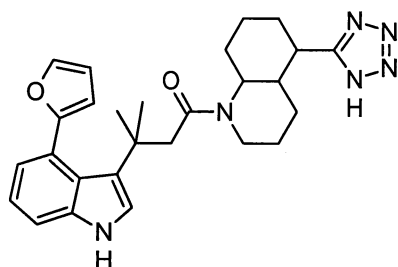
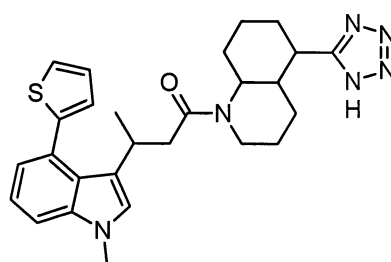
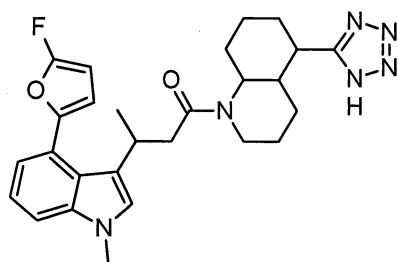


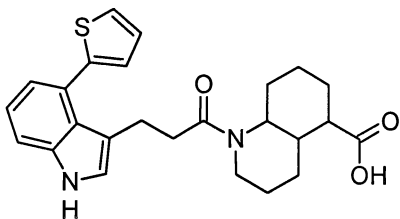
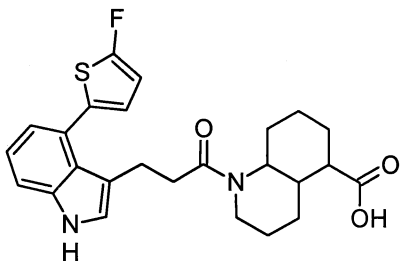
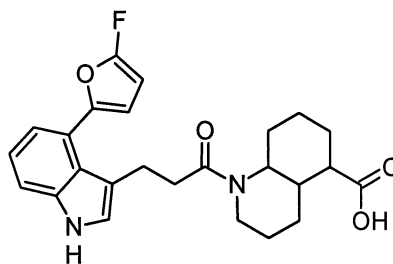
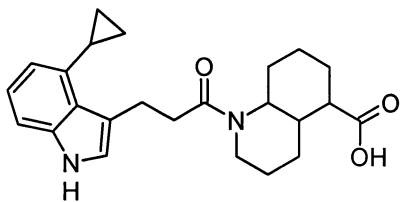












hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.