



(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) 
1-0022988

(51)⁷ **C07C 279/18, A61K 31/24, 31/343,**
31/381, 31/472, A61P 13/12, C07D
217/26, 307/80, 333/40, 333/68, 333/70

(13) **B**

-
- | | |
|--|---------------------------------|
| (21) 1-2015-03363 | (22) 13.03.2014 |
| (86) PCT/JP2014/056601 13.03.2014 | (87) WO2014/142219A1 18.09.2014 |
| (30) 2013-050011 13.03.2013 JP | |
| (45) 25.02.2020 383 | (43) 25.02.2016 335 |
| (73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP) | |
| 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan | |
| (72) FUJIYASU, Jiro (JP), ASANO, Toru (JP), YAMAKI, Susumu (JP), KANEKO, Osamu (JP), KOIKE, Yuka (JP), IMAIZUMI, Tomoyoshi (JP), URANO, Yasuharu (JP), SATOU, Tomohki (JP), SASAMURA, Satoshi (JP) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **HỢP CHẤT ESTE CỦA AXIT GUANIDINO BENZOIC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất hữu ích làm chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận. Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu hợp chất có hoạt tính ức chế trypsin, và xác định được rằng hợp chất este của axit guanidinobenzoic có hoạt tính ức chế trypsin, nhờ đó hoàn thành sáng chế. Hợp chất este của axit guanidinobenzoic theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự) làm chất thay thế liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein, và/hoặc làm chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

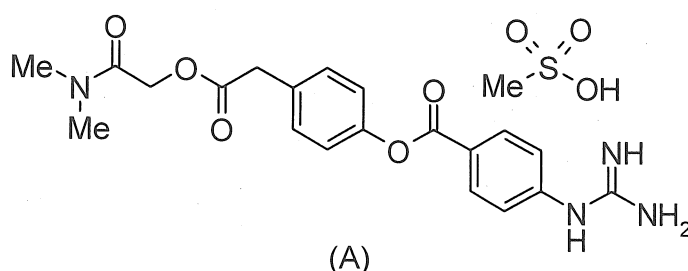
Sáng chế đề cập đến hợp chất este của axit guanidinobenzoic hữu ích làm hoạt chất của dược phẩm, ví dụ, dược phẩm để điều trị bệnh thận.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein cho nhiều bệnh thận khác nhau (ví dụ, bệnh thận mãn tính, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, và tổn thương thận cấp) đã được áp dụng trong thời gian dài. Cơ chế hoạt động của nó vẫn chưa được làm rõ, nhưng được cho rằng (1) làm giảm tổng lượng hợp chất nitơ được dẫn xuất từ protein, và giảm tải của cầu thận, (2) ngăn chặn sản xuất độc tố ure huyết được dẫn xuất từ protein, là chất gây tổn thương thận, (3) ngăn chặn sự tích tụ phospho hoặc kali được dẫn xuất từ protein, (4) ngăn chặn sản xuất các axit được dẫn xuất từ protein, và các chất tương tự, bằng cách ức chế đầu vào của protein từ khẩu phần ăn. Hiệu quả của liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein trong việc ức chế sự tiến triển của bệnh thận đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng đề xuất được tiến hành cho đến nay ((a) "The New England Journal of Medicine", 1989, Vol. 321, No. 26, pp. 1773-1777; và (b) "American Journal of Kidney Diseases", 2003, Vol. 41, No. 3, pp. S31-S34), và lượng protein đầu vào cho bệnh nhân bị bệnh thận cũng được đặt ra trong các hướng dẫn xã hội (Japan Society of Nephrology, "Evidence-Based Clinical Practice Guideline for CKD 2013", 2013, pp. 25-30). Mặt khác, liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein có nhược điểm là khó thực hiện nghiêm ngặt trong thời gian dài do cần phải có hiểu biết về kỹ thuật, chi phí cao, và sự tuân thủ chế độ ăn kiêng kém do mùi vị.

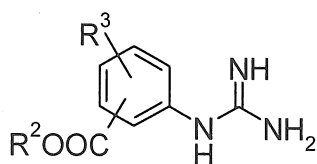
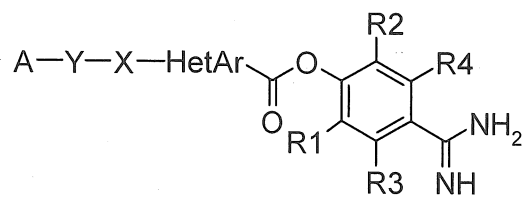
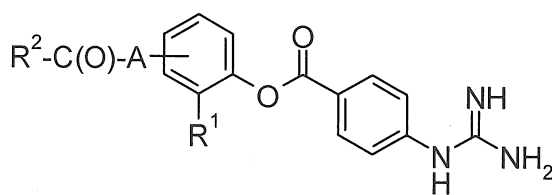
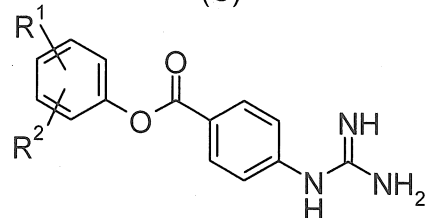
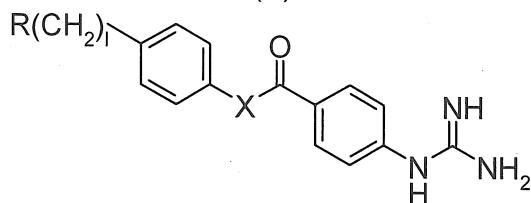
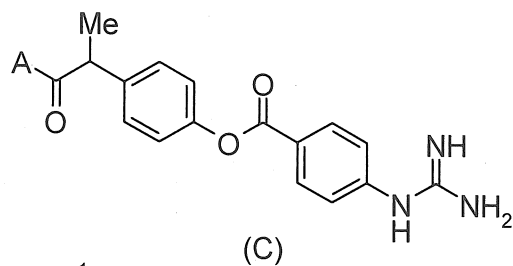
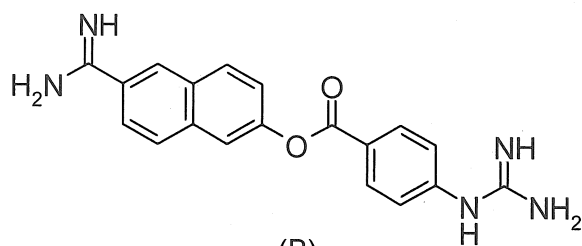
Hợp chất ức chế trypsin được xác định là một trong các serin proteaza hữu ích cho các bệnh liên quan đến enzym này, như bệnh viêm tụy và bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Thực vậy, camostat mesylat (sau đây được mô tả là camostat) có công thức (A) dưới đây là chất ức chế trypsin (Tài liệu sáng chế 1) đã được sử dụng trên thực tế cho bệnh viêm tụy mãn và bệnh trào ngược dạ dày thực quản trong thực tế lâm sàng. Hơn nữa, cũng được thông báo rằng camostat có hiệu quả ức chế bài tiết albumin niệu ở động vật bị bệnh tiểu đường ("Nephron", 1996, Vol. 74, No. 4, pp. 709-712), và giảm

lượng bài tiết protein trong nước tiểu ở bệnh nhân bị nhiều bệnh thận khác nhau ("Clinical Nephrology", 1989, Vol. 32, p. 119-123).



Ngoài ra, trypsin có tham gia trong quá trình tăng sinh virus cúm. Ví dụ, cần thiết rằng ngưng kết tổ hồng cầu (HA) trên bề mặt virus cần được tách thành hai đơn vị nhỏ là HA1 và HA2 bằng trypsin trong đường hô hấp hoặc biểu mô niêm mạc ruột để thu được tính gây nhiễm của virus. Đã được thông báo rằng bằng cách ức chế trypsin, sự phân cắt HA này bị ngăn chặn và virus mất tính gây nhiễm, nhờ đó quá trình tăng sinh bị ngăn chặn. Vì vậy, hợp chất ức chế trypsin cũng có thể được sử dụng làm thuốc trị cúm ((a) "Antiviral Research", 2011, Vol. 92, No. 1, p. 27-36; (b) "Protease Groups of Individuals which Determine Susceptibility to Infection of Influenza Virus and Pathogenesis of Influenza-Associated Encephalopathy", "The Japanese Journal of Pharmacology", 2003, Vol. 122, p. 45-53).

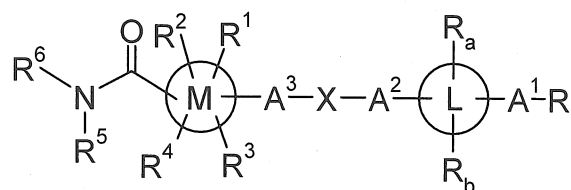
Đối với hợp chất có hoạt tính ức chế trypsin, khác camostat, hợp chất (B) (Tài liệu sáng chế 2), hợp chất (C) (Tài liệu sáng chế 3), hợp chất (D) (Tài liệu sáng chế 4), hợp chất (E) (Tài liệu sáng chế 5), hợp chất (F) (Tài liệu sáng chế 6), hợp chất (G) (Tài liệu sáng chế 7), và hợp chất (H) (Tài liệu sáng chế 8) có các công thức dưới đây đã được ghi nhận. Tuy nhiên, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo sáng chế như được mô tả dưới đây trong các tài liệu này không có bộ lộ.



(Trong công thức (C), A là $-N(R_1, R_2)$ hoặc các nhóm tương tự, và mỗi R_1 và R_2 là H, alkyl thấp có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, aralkyl có thể có nhóm thế, hoặc các nhóm tương tự. Trong công thức (D), X là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, và R là $-C(O)N(R^1)-(CH_2)_m-(1\text{-azabicyclo}[3.3.0]\text{octan-5-yl})$ hoặc các nhóm tương tự. Trong công thức (E), R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và R^2 là $-OCOR^3$ hoặc các nhóm tương tự. Trong công thức (F), A là $(CH_2)_n$ hoặc nhóm styren, R^2 là $-NH(CH_2)_mCOOR^4$, $-NHCH-(R^5)-COOR^4$, $-NH-C_6H_4-(CH_2)_p-COOR^4$, hoặc các nhóm tương tự, m là 2 hoặc 3, p là số nguyên 0 hoặc 1, R^4 là nguyên tử hydro, alkyl thấp, hoặc nhóm benzyl được thế hoặc không được thế, R^5 là nhóm benzyl được thế hoặc không được thế, nhóm metoxycarbonylmetyl, và phần tử thế của nhóm benzyl được thế là nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm alkyl thấp, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc các nhóm tương tự. Trong công thức (G), X là alkylen thấp hoặc các nhóm tương tự, Y là nhóm carbonyl hoặc các nhóm tương tự, A là $-NR^6R^7$, R^6 và R^7 có thể giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm alkyl thấp có thể có nhóm thế, hoặc các nhóm tương tự, hoặc R^6 và R^7 có thể

liên kết với nhau để tạo thành nhóm amino vòng có thể có nhóm thế. Trong công thức (H), R^2 là nhóm phenyl được thế, hoặc các nhóm tương tự, và R^3 là phần tử thế khác nhau bất kỳ. Với các ký hiệu khác, tham khảo các công bố patent tương ứng.)

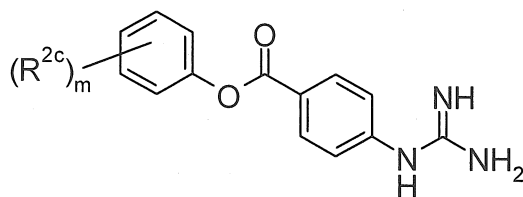
Hơn nữa, đối với hợp chất guanidino có tác dụng ức chế sản xuất và giải phóng các xytokin gây viêm, hợp chất (J) (Tài liệu sáng chế 9) đã được ghi nhận. Tuy nhiên, không có bộc lộ hoặc đề xuất hợp chất cụ thể làm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo sáng chế như được mô tả sau đây trong các tài liệu này.



(J)

(trong đó R là nhóm guanidino, nhóm amidino, hoặc các nhóm tương tự; mỗi A^1 , A^2 và A^3 là liên kết hoặc các nhóm tương tự; L là nhóm arylen hoặc các nhóm tương tự; X là $-COO-$ hoặc các nhóm tương tự; M là nhóm arylen hoặc các nhóm tương tự, hoặc nhóm dị vòng hóa trị hai, có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nguyên tử oxy, và có thể tạo thành vòng ngưng tụ, hoặc các nhóm tương tự; R^5 là nguyên tử hydro hoặc các nhóm tương tự; R^6 là $-CR^{12}R^{13}-(CH_2)_m-R^{11}$ hoặc các nhóm tương tự; R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro hoặc các nhóm tương tự; R^{11} là $-COOR^{16}$ hoặc các nhóm tương tự; và R^{16} là nguyên tử hydro hoặc các nhóm tương tự. Với các ký hiệu khác, tham khảo các công bố patent tương ứng.)

Hơn nữa, hợp chất (K) đã được ghi nhận là hợp chất guanidino hữu ích làm chất ức chế proteaza phân hoa (Tài liệu sáng chế 10). Tuy nhiên, không có bộc lộ hoặc đề xuất hợp chất cụ thể làm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo sáng chế như được mô tả sau đây trong tài liệu này.

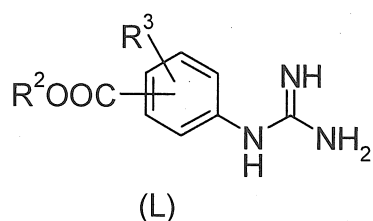


(K)

(trong đó R^{2c} là nhóm $Z^cCONR^{5c}R^{6c}$ hoặc các nhóm tương tự, Z^c là liên kết

hoặc các nhóm tương tự, mỗi R^{5c} và R^{6c} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, được thế bởi nhóm $COOR^{4c}$, nhóm phenyl, nhóm benzyl, nhóm pyridyl, hoặc các nhóm tương tự, và R^{4c} là nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm phenyl, hoặc các nhóm tương tự).

Hơn nữa, dẫn xuất của axit guanidinobenzoic (L) hữu ích làm chất ức chế proteaza của bộ bụi nhà đã được ghi nhận (Tài liệu sáng chế 11). Tuy nhiên, không có bộc lộ hoặc đề xuất hợp chất cụ thể làm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó theo sáng chế như được mô tả sau đây trong tài liệu này.



(trong đó R^2 là nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm phenyl được thế, hoặc nhóm naphtyl được thế, và R^3 là một trong số các phần tử thế khác nhau).

Các tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-52-089640

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-57-053454

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số WO 1994/013631

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-7-053500

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế số WO 1991/018869

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-8-048664

Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn quốc tế số WO 2011/071048

Tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn quốc tế số WO 1997/037969

Tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-9-0124571

Tài liệu sáng chế 10: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-10-306025

Tài liệu sáng chế 11: Công bố đơn Nhật Bản số JP-A-6-192085

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

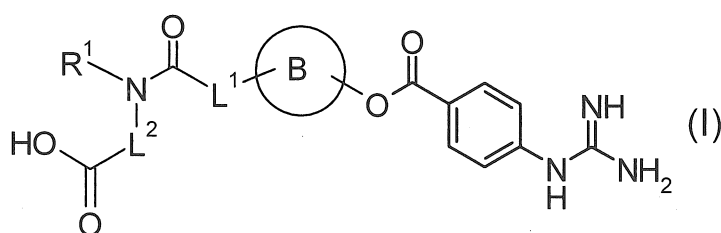
Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất este của axit guanidinobenzoic, hữu ích làm hoạt chất của dược phẩm, ví dụ, dược phẩm để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận.

Cách thức giải quyết vấn đề

Protein từ thức ăn được tiêu hóa bởi các enzym khác nhau trong tá tràng và ruột, và cuối cùng được hấp thụ dưới dạng axit amin hoặc peptit. Trypsin được sản xuất trong tuyến tụy và được tiết vào ruột non trong quá trình phân giải protein là một enzym phân giải protein quan trọng. Hơn nữa, bằng cách ngăn chặn enzym này mong đợi rằng chế độ ăn nghèo protein trong đó quá trình phân giải protein từ thức ăn bị ngăn chặn và sự hấp thụ cũng bị ngăn chặn theo cách tương tự. Tức là, được xem là chất ức chế trypsin hoạt động trong ruột có tiềm năng được sử dụng làm chất thay thế liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein. Về mặt này, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu kỹ lưỡng về hợp chất có hoạt tính ức chế trypsin. Kết quả là, họ đã phát hiện ra rằng hợp chất este của axit guanidinobenzoic theo sáng chế có hoạt tính ức chế trypsin, và hữu ích để phòng và điều trị bệnh thận làm chất thay thế liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và tá dược.



(trong đó:

L^1 là liên kết hoặc -alkylen thấp-,

L^2 là alkylen thấp có thể được thế,

R^1 là H hoặc alkyl thấp có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl có thể được thế, nhóm dị vòng thơm có thể được thế, và $-CO_2H$, hoặc R^1

được kết hợp với nhóm $\text{HO}_2\text{C-L}^2$ để tạo thành amino vòng được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và

Vòng B là naphthalendiyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalendiyl, 2,3-dihydro-indendiyl, benzothiophendiyl, benzofurandiyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofurandiyl).

Hơn nữa, trừ khi có chỉ dẫn khác, trong trường hợp nếu các ký hiệu trong công thức trong bản mô tả này cũng được sử dụng trong công thức hóa học khác, thì các ký hiệu giống nhau có ý nghĩa giống nhau.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự), và/hoặc được phẩm để phòng và/hoặc điều trị bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự), chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Hơn nữa, được phẩm chứa chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự), và/hoặc các bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự), chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Trong một phương án, bệnh thận là bệnh thận mãn. Trong một phương án khác, bệnh thận mãn là bệnh thận do đái tháo đường gây ra, viêm thận mãn, thận hư, xơ cứng thận, hoặc bệnh thận đa u nang.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để sản xuất được phẩm để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự), và/hoặc các bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự); việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn tính, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp tính, tổn thương thận cấp tính, và các bệnh tương tự), và/hoặc bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự); hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp tính, tổn thương thận cấp tính, và các bệnh tương tự), và/hoặc các bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự); và sáng chế cũng mô tả phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh thận

(ví dụ, bệnh thận mãn tính, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự), hoặc bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự) bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó cho bệnh nhân. Hơn nữa, “bệnh nhân” là người hoặc động vật có vú khác cần phòng hoặc điều trị các bệnh này, và trong một số phương án, là người cần phòng hoặc điều trị các bệnh này.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có tác dụng ức chế trypsin, và vì vậy, có thể được sử dụng làm chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn tính, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp tính, tổn thương thận cấp tính, và các bệnh tương tự), làm chất thay thế liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein, và/hoặc chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn tính, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, cúm, và các bệnh tương tự).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Trong bản mô tả này, "alkyl thấp" dùng để chỉ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (sau đây được gọi đơn giản là C₁₋₆), ví dụ về chúng bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, và các nhóm tương tự; trong phương án khác, C₁₋₃ alkyl; trong phương án khác, metyl, etyl, propyl, hoặc isopropyl; trong phương án khác nữa, metyl hoặc etyl; trong phương án khác nữa, metyl; và trong phương án khác nữa, etyl.

"Alkylen thấp" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai được tạo thành bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro bất kỳ của "alkyl thấp" này, ví dụ về chúng bao gồm metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, metylmetylen, dimetylmetylen, etylmetylen, isobutylmetylen, metyletylen, dimetyletylen, isobutylen, metylpropylen, etyletylen, metyltetrametylen, metyltrimetylen, dimetyltetrametylen, và các nhóm tương tự; trong phương án khác, metylen, metylmetylen, và etylen; trong phương án khác nữa, C₁₋₃ alkylen; trong phương án khác nữa, metylen, và etylen; trong phương án khác nữa, metylen; và trong phương án khác nữa, etylen.

“Aryl” dùng để chỉ nhóm vòng hydrocacbon thơm vòng đơn đến vòng ba có từ

6 đến 14 nguyên tử cacbon, và cụ thể là, phenyl, naphtyl, anthranyl và các nhóm tương tự; trong phương án khác nữa, phenyl; và trong phương án khác nữa, naphtyl.

"Nhóm dị vòng thơm" là nhóm dị vòng vòng đơn thơm có từ 5 đến 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S làm nguyên tử cấu tạo vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng thơm được tạo thành bằng cách ngưng tụ dị vòng vòng đơn thơm với vòng benzen hoặc vòng thiophen, ví dụ cụ thể về chúng bao gồm pyrolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, thienopyridyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, và các nhóm tương tự; trong một phương án, nhóm dị vòng vòng đơn thơm; trong phương án khác, nhóm dị vòng hai vòng thơm; trong phương án khác nữa, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, và benzothienyl; và trong phương án khác nữa, thienyl và benzothienyl.

"Nhóm dị vòng không thơm" là nhóm dị vòng vòng đơn không thơm có từ 3 đến 7 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S làm nguyên tử cấu tạo vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng không thơm được tạo thành bằng cách ngưng tụ dị vòng không thơm với vòng benzen, vòng thiophen, hoặc vòng xyclohexan, trong đó một phần các liên kết này có thể không no. Hơn nữa, nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử cấu tạo vòng có thể được oxy hóa. Dị vòng không thơm cũng có thể được thế bởi -oxo. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm azepanyl, diazepanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, azocanyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,1-dioxidothiazolidinyl, isothiazolidinyl, 1,1-dioxidoisothiazolidinyl, oxazolidinyl, morpholinyl, 1,1-dioxidothiomorpholinyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, và các nhóm tương tự; trong phương án khác, pyrrolidinyl, tetrahydroquinolyl, và tetrahydroisoquinolyl; trong phương án khác nữa, tetrahydroquinolyl và tetrahydroisoquinolyl; và trong phương án khác nữa, tetrahydroisoquinolyl.

"Amino vòng" là nhóm dị vòng không thơm có nguyên tử nitơ, có tay liên kết trên nguyên tử nitơ, trong số các "nhóm dị vòng không thơm" nêu trên. Ví dụ cụ thể về vòng amino bao gồm azepan-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl,

thiomorpholin-4-yl, thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxidothiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, morpholin-4-yl, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl, indolin-1-yl, isoindolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, và các nhóm tương tự; trong phương án khác, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl và 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl; và trong phương án khác nữa, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl.

"Halogen" dùng để chỉ F, Cl, Br, hoặc I; và trong phương án khác, F hoặc Cl.

Trong một phương án, "naphtalendiyl" dùng để chỉ naphtalen-1,6-diyl hoặc naphtalen-2,6-diyl; trong một phương án, "1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl" dùng để chỉ 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl hoặc 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl; trong một phương án, "2,3-dihydroindendiyl" dùng để chỉ 2,3-dihydroinden-1,5-diyl; trong một phương án, "benzothiophendiyl" dùng để chỉ benzothiophen-2,6-diyl hoặc benzothiophen-3,6-diyl; trong một phương án, "benzofurandiyl" dùng để chỉ benzofuran-3,6-diyl; và trong một phương án, "2,3-dihydrobenzofurandiyl" dùng để chỉ 2,3-dihydrobenzofuran-3,6-diyl.

"Tương đương sinh học của $-CO_2H$ " có nghĩa là nhóm nguyên tử khác có đặc tính sinh học thông thường tương đương với $-CO_2H$, có khả năng giải phóng proton axit. Nói một cách chính xác hơn, nó dùng để chỉ $-C(O)-NH-OH$, $-C(O)-NH-O-alkyl$ thấp, $-C(O)-NH-CN$, $-C(O)-NH-S(O)_2-alkyl$ thấp, $-C(O)-NH-S(O)_2-N(alkyl\ thấp)_2$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, oxadiazolethionyl, oxathiadiazolyl, thiadiazolonyl, triazolethionyl, và hydroxyisoxazolyl; trong phương án khác, $-C(O)-NH-S(O)_2-alkyl$ thấp, $-C(O)-NH-S(O)_2-N(alkyl\ thấp)_2$, và tetrazolyl; và trong phương án khác nữa, tetrazolyl.

Trong bản mô tả này, cụm từ "có thể được thế" là không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế". Hơn nữa, khi có nhiều phần tử thế, các phần tử phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Phần tử thế trong "alkylen thấp có thể được thế" trong L^2 có công thức (I) là phần tử thế được chọn từ Nhóm D1.

Nhóm D1:

(1) halogen,

- (2) -OH và -O-alkyl thấp,
- (3) -SH và -S-alkyl thấp,
- (4) -S(O)-alkyl thấp và -S(O)₂-alkyl thấp,
- (5) -CN,
- (6) -NO₂,
- (7) -NH₂, -NH-(alkyl thấp), và -N(alkyl thấp)₂,
- (8) -C(O)-alkyl thấp,

(9) aryl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và -CO₂H, -O-(alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một nhóm -CO₂H), halogen, và -CO₂H, và

(10) -C(O)-O-alkyl thấp và -CO₂H hoặc tương đương sinh học của chúng.

Trong phương án khác, Nhóm D1 bao gồm:

- (1) aryl được thế bởi ít nhất một nhóm -CO₂H, và
- (2) -CO₂H.

Phần tử thế trong "aryl có thể được thế" và "nhóm dị vòng thơm có thể được thế" trong R¹ có công thức (I) là phần tử thế được chọn từ Nhóm D2.

Nhóm D2:

- (1) halogen,
- (2) -OH và -O-alkyl thấp,
- (3) -SH và -S-alkyl thấp,
- (4) -S(O)-alkyl thấp và -S(O)₂-alkyl thấp,
- (5) -CN,
- (6) -NO₂,
- (7) -NH₂, -NH-(alkyl thấp), và -N(alkyl thấp)₂,
- (8) -C(O)-alkyl thấp,

(9) $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(\text{alkyl thấp})$, và $-C(O)-N(\text{alkyl thấp})_2$,

(10) $-C(O)-O-\text{alkyl thấp}$ và $-CO_2H$ hoặc tương đương sinh học của chúng, và

(11) alkyl thấp và $-O-\text{alkyl thấp}$, mỗi nhóm có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm phần tử thế được mô tả trong các mục từ (1) đến (10) ở trên.

Trong phương án khác, Nhóm D2 bao gồm:

(1) $-CO_2H$, và

(2) alkyl thấp được thế bởi ít nhất một nhóm $-CO_2H$.

Một phương án về hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó được thể hiện dưới đây.

(1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là liên kết hoặc metylen; trong phương án khác, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là liên kết; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là alkylen thấp; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là metylen; và trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là liên kết hoặc C_{1-3} alkylen.

(2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là alkylen thấp có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D1; trong phương án khác, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là alkylen thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế bởi ít nhất một nhóm $-CO_2H$, và $-CO_2H$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là alkylen thấp; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là C_{1-3} alkylen; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen, etylen, hoặc etylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là etylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen, metylmetylen, etylen, 2-(carboxymetyl)trimetylen, hoặc metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen, metylmetylen, etylen, hoặc metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$);

trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen, metylmetylen, hoặc metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là C_{1-3} alkylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylen hoặc metylmetylen; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^2 là metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$).

(3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) nhóm dị vòng thơm được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là (phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -, (thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp

được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là (phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi thienyl được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là (thienyl được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là (phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$, (thienyl được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H, hoặc R^1 được kết hợp với nguyên tử nitơ được liên kết vào đó và nhóm $\text{HO}_2\text{C}-\text{L}^2$ trên nguyên tử nitơ để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và ii) nhóm dị vòng thơm được chọn từ thienyl và benzothienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và có thể được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H, hoặc R^1 được kết hợp với nguyên tử nitơ được liên kết vào đó và nhóm $\text{HO}_2\text{C}-\text{L}^2$ trên nguyên tử nitơ để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi hai nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, iii) benzothienyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iv) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$, (phenyl được thế bởi $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2-$, hoặc (thienyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 được kết

hợp với nguyên tử nito được liên kết vào đó và nhóm $\text{HO}_2\text{C-L}^2$ trên nguyên tử nito để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi hai nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và ii) nhóm dị vòng thơm được chọn từ thienyl và benzothienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và có thể được thế bởi ít nhất một nhóm $-\text{CO}_2\text{H}$; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$.

(4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là naphtalendiyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, hoặc benzothiophendiyl; trong phương án khác, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là naphtalen-1,6-diyl, naphtalen-2,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, hoặc benzothiophen-3,6-diyl; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là naphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là naphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl trong đó vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl được liên kết với L^1 , hoặc 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl trong đó vị trí 2 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl được liên kết với L^1 ; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl có vị trí 1 được liên kết với L^1 , hoặc 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl có vị trí 2 được liên kết với L^1 ; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl có vị trí 1 được liên kết với L^1 ; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl có vị trí 2 được liên kết với L^1 ; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó Vòng B là naphtalen-1,6-diyl, naphtalen-2,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-

tetrahydronaphtalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, benzothiophen-3,6-diyl, benzofuran-3,6-diyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofuran-3,6-diyl.

(5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là -alkylen thấp-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, benzofurandiyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofurandiyl); trong phương án khác, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, benzofurandiyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofurandiyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl) hoặc $-\text{CH}_2$ -(2,3-dihydroindendiyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là CH_2 -(2,3-dihydroindendiyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl) hoặc $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl); trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl) trong đó CH_2 được liên kết với vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl; trong phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của nó, trong đó $-L^1$ -Vòng B- là $-\text{CH}_2$ -(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl) trong đó CH_2 được liên kết với vị trí 2 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalendiyl.

(6) Hợp chất hoặc muối của nó, là kết hợp của hai hay nhiều phương án bất kỳ như được mô tả trong các mục từ (1) đến (5) ở trên.

Hợp chất hoặc muối của nó, là kết hợp của hai hay nhiều phương án bất kỳ trong các mục từ (1) đến (5) ở trên, như được mô tả trong mục (6) ở trên, cũng bao gồm trong sáng chế, và ví dụ cụ thể về chúng cũng bao gồm các phương án dưới đây.

(7) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là liên kết hoặc metylen, L^2 là alkylen thấp có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D1, R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được

thể bởi phần tử thể được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H, và Vòng B là naphthalendiyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, hoặc benzothiophendiyl.

(8) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (7), trong đó L^2 là metylen, etylen, hoặc etylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$).

(9) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (7), trong đó L^2 là metylen, metylmetylen, etylen, hoặc metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$).

(10) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (8) hoặc (9), trong đó R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H.

(11) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (10), trong đó Vòng B là naphthalen-1,6-diyl, naphthalen-2,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, hoặc benzothiophen-3,6-diyl.

(12) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (11), trong đó L^2 là metylen hoặc metylmetylen, và R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc L^2 là metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$), và R^1 là H.

(13) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (12), trong đó L^2 là metylen hoặc metylmetylen, và R^1 là (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -, (phenyl được thế bởi $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -, hoặc (thienyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -.

(14) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (12), trong đó L^2 là metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$), và R^1 là H.

(15) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L^1 là liên kết hoặc C_{1-3} alkylen, L^2 là alkylen thấp có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D1, R^1 là alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được thế bởi phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-CO_2H$, hoặc H, hoặc R^1 được kết hợp với nguyên tử nitơ được liên kết vào đó và nhóm HO_2C-L^2 trên nguyên tử nitơ để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi ít nhất một nhóm $-CO_2H$.

(16) Hợp chất hoặc muối của nó như được mô tả trong mục (15), trong đó L^1 là liên kết hoặc metylen, Vòng B là naphtalen-1,6-diyl, naphtalen-2,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, benzothiophen-3,6-diyl, benzofuran-3,6-diyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofuran-3,6-diyl, và

a) L^2 là C_{1-3} alkylen, và R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-CO_2H$ và alkyl thấp được thế bởi $-CO_2H$, và ii) nhóm dị vòng thơm được chọn từ thienyl và benzothienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-CO_2H$ và alkyl thấp được thế bởi $-CO_2H$, và có thể được thế bởi ít nhất một nhóm $-CO_2H$,

b) L^2 là C_{1-3} alkylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$), và R^1 là H, hoặc

c) R^1 được kết hợp với nguyên tử nitơ được liên kết vào đó và nhóm HO_2C-L^2 trên nguyên tử nitơ để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi hai nhóm $-CO_2H$.

Ví dụ về hợp chất cụ thể bao gồm trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó bao gồm các hợp chất dưới đây:

Axit 4-[[{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2-naphthoyl}(carboxymethyl)amino]methyl]thiophen-2-carboxylic,

Axit 3-[[{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymethyl)amino]methyl]benzoic,

Axit 3-[[{((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydro-

naphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

Axit 3-{[({(1S)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}-4-carboxy-L-phenylalanin,

Axit 4-{[({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic,

Axit 3-{[({5-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

Axit 4-{[({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-benzothiophen-3-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic,

Axit 3-{[({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}(carboxymetyl)-amino]metyl}benzoic,

N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}-N-[4-(carboxymetyl)-benzyl]glyxin,

Axit 4-({({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)[(1R)-1-carboxyetyl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylic,

Axit 4-({({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)[(1R)-1-carboxyetyl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylic, hoặc

N-({6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-benzothiophen-3-yl}cacbonyl)-N-[4-(carboxymetyl)benzyl]glyxin,

hoặc muối của nó.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng tautome hoặc chất đồng phân hình học phụ thuộc vào loại phân tử thế. Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I) được mô tả chỉ dưới một dạng chất đồng phân, nhưng sáng chế bao gồm chất đồng phân khác, dạng được tách của chất đồng phân này, hoặc hỗn hợp của nó.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có nguyên tử cacbon bất đối xứng hoặc bất đối xứng trục trong một số trường hợp, và tương ứng, hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân quang học của chúng. Sáng chế bao gồm cả hai dạng

chất đồng phân quang học được tách của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, sáng chế cũng bao gồm tiền chất được dùng của hợp chất có công thức (I). Tiền chất được dùng là hợp chất có nhóm có thể được chuyển hóa thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc các nhóm tương tự bằng cách phân ly trong dung môi hoặc trong điều kiện sinh lý. Ví dụ về nhóm tạo thành được chất bao gồm nhóm được mô tả trong Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) và "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

Hơn nữa, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dùng của hợp chất có công thức (I) và có thể tạo thành muối cộng axit hoặc muối với bazơ phụ thuộc vào loại phân tử thể. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm muối cộng axit với axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các chất tương tự, và với axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, axit glutamic, và các chất tương tự, và muối với bazơ vô cơ như natri, kali, magie, canxi, nhôm, và các chất tương tự hoặc bazơ hữu cơ như metylamin, etylamin, etanolamin, lysin, ornithin, và các chất tương tự, muối với axit amin hoặc dẫn xuất axit amin khác nhau như axetylleuxin và các chất tương tự, muối amoni, v.v..

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các hydrat hoặc solvat khác nhau, và chất kết tinh dạng đa hình của hợp chất có công thức (I) và muối của nó. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ khác nhau.

(Phương pháp điều chế)

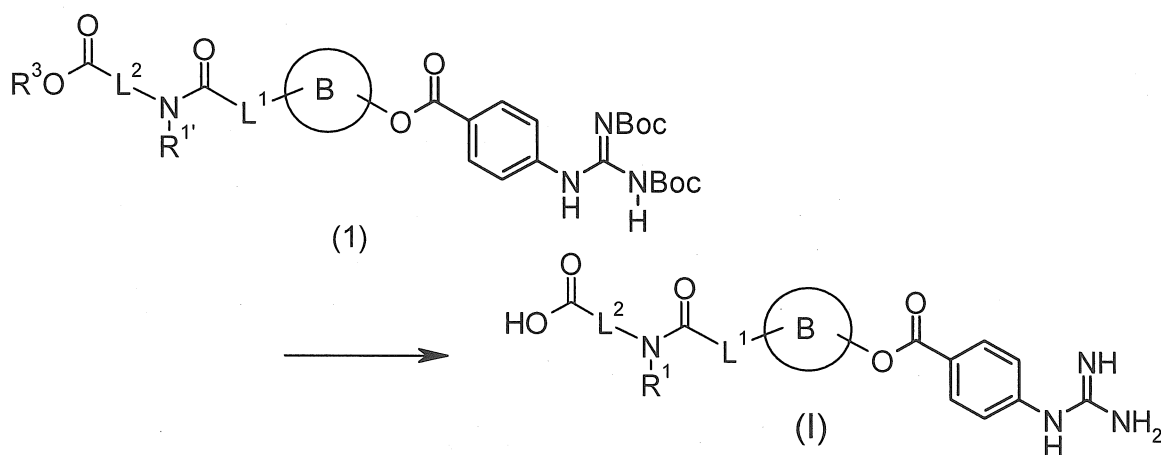
Hợp chất có công thức (I) và muối của nó có thể được điều chế bằng cách sử dụng đặc tính dựa trên cấu trúc cơ bản hoặc loại phân tử thể của chúng và bằng cách áp dụng phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau. Trong quá trình điều chế, việc thay thế nhóm chức có liên quan bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm có thể dễ dàng chuyển hóa thành nhóm chức có liên quan) ở giai đoạn từ chất ban đầu đến chất trung gian có

thể hữu hiệu phụ thuộc vào loại nhóm chức trong kỹ thuật sản xuất trong một số trường hợp. Nhóm bảo vệ cho nhóm chức này có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bảo vệ được mô tả trong “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)”, P. G. M. Wuts và T. W. Greene, và một trong số chúng có thể được chọn và sử dụng khi cần thiết phụ thuộc vào điều kiện phản ứng. Trong loại phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào, bằng cách tiến hành phản ứng và bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết.

Ngoài ra, tiền chất của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách đưa nhóm cụ thể vào ở giai đoạn từ chất ban đầu đến chất trung gian, hoặc bằng cách tiến hành phản ứng sử dụng hợp chất có công thức (I) thu được, như trong trường hợp nhóm bảo vệ nêu trên. Phản ứng có thể được tiến hành sử dụng phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như este hóa, amit hóa, dehydrat hóa thông thường, và các phương pháp tương tự.

Dưới đây, phương pháp điều chế tiêu biểu cho hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi quy trình sản xuất cũng có thể được tiến hành với sự viện dẫn đến các tài liệu tham khảo trong phần mô tả này. Hơn nữa, phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn ở ví dụ như được thể hiện dưới đây.

(Quy trình điều chế 1)



(trong đó R³ là H hoặc tert-butyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, và R^{1'} là nhóm được mô tả trong R¹ và nhóm có -CO₂-tert-butyl làm phần tử thế).

Quy trình điều chế này là phương pháp để điều chế hợp chất (I) là hợp chất theo sáng chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất 1.

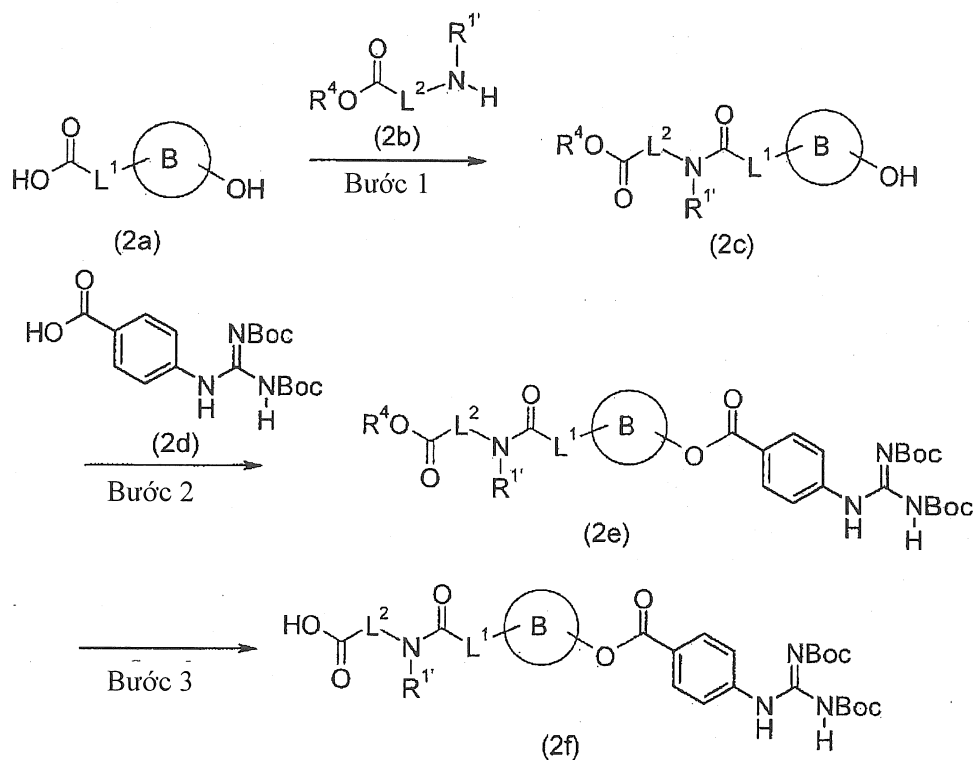
Bước này được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất 1 và chất phản ứng khử bảo vệ với lượng tương đương, hoặc với lượng dư, và khuấy hỗn hợp trong dung môi trơ với phản ứng hoặc không có dung môi, với nhiệt độ nằm trong khoảng từ làm lạnh đến gia nhiệt và hồi lưu, thường trong khoảng thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm ete như diethylete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, và dimetoxyetan, và hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloform, và chất tương tự. Ví dụ về chất phản ứng khử bảo vệ không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm dung dịch hydro clorua trong 1,4-dioxan, dung dịch hydro clorua trong etyl axetat, axit trifloaxetic, và chất tương tự.

Ngoài ra, trong trường hợp nếu nhóm $-\text{CO}_2\text{-tert-butyl}$ có mặt làm phần tử thế trong $\text{R}^{1'}$, nhóm tert-butyl được khử bảo vệ cùng một lúc trong bước này.

(Điều chế hợp chất ban đầu)

Hợp chất ban đầu trong phương pháp điều chế ở trên có thể được điều chế bằng cách sử dụng, ví dụ, phương pháp dưới đây, phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế như được mô tả sau đây, phương pháp đã biết, hoặc phương pháp cải biến của chúng.

(Tổng hợp chất ban đầu 1)



(trong đó R⁴ là nhóm tert-butyl hoặc nhóm benzyl).

Quy trình điều chế này là phương pháp để điều chế hợp chất 2e hoặc 2f là hợp chất ban đầu 1 của quy trình sản xuất 1.

(Bước 1)

Bước này là bước thu được hợp chất 2c bằng cách cho amit hóa hợp chất 2a và hợp chất 2b.

Bước này được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất 2a và hợp chất 2b với lượng tương đương, hoặc với lượng dư, và khuấy hỗn hợp trong dung môi với phản ứng này, nằm trong khoảng nhiệt độ từ làm lạnh đến gia nhiệt và hồi lưu, và tốt hơn là từ -20°C đến 60°C, thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với sự có mặt của chất ngưng tụ. Ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm hydrocarbon thơm như benzen, toluen, và xylen, hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, và cloform, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và dimetoxietan, N,N-dimetyl formamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), etyl axetat, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, N-[3-(dimetyl-amino)propyl]-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua, dicyclohexyl-carbodiimitt, 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol, diphenylphosphoryl azit, phospho oxyclorua, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU), (1-xyano-2-etoxy-2-oxoethylidenaminoxyl)dimethylaminomorpholino-carbenihexaflophosphat (COMU), và các chất tương tự. Tốt hơn là trong một số trường hợp, trong tiến trình của phản ứng sử dụng chất phụ gia như 1H-benzotriazol-1-ol. Ngoài ra, tốt hơn là trong một số trường hợp trong tiến trình trôi chảy của phản ứng sử dụng bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, dimethylaminopyridin, và pyridin, hoặc bazơ vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, và kali hydroxit.

Hơn nữa, hợp chất 2a và 2b có bán trên thị trường, và có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết (ví dụ, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 12, pp. 2446-2455; WO2006/083781; hoặc các phương pháp tự) hoặc phương pháp tương đương với nó, hoặc phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế như được mô tả sau đây.

(Bước 2)

Bước này là bước thu được hợp chất 2e bằng cách cho este hóa hợp chất 2c và hợp chất 2d.

Trong bước này, phương pháp tương đương với bước 1 tổng hợp chất ban đầu 1 có thể được sử dụng.

Hơn nữa, hợp chất 2d có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết (ví dụ, Tetrahedron Letters, 1993, Vol. 34, No. 21, pp. 3389-3392) hoặc phương pháp tương đương với nó.

(Bước 3)

Bước này là bước thu được hợp chất 2f có nhóm benzyl được khử bảo vệ, trong trường hợp nếu R⁴ trong hợp chất 2e là nhóm benzyl.

Trong bước này, hợp chất 2e được khuấy trong dung môi trơ với phản ứng này, trong môi trường khí hydro, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại, thường trong thời gian từ 1 giờ đến 5 ngày. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ làm lạnh đến gia nhiệt, và tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng. Ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm rượu như metanol, etanol, và 2-propanol, ete như dietylete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và dimetoxyetan, nước, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Đối với chất xúc tác kim loại, chất xúc tác paladi như paladi cacbon, paladi

đen, và paladi hydroxit, chất xúc tác platin như platin oxit, chất xúc tác niken như niken được khử và niken Raney, hoặc chất xúc tác rhodi như tris(triphenylphosphin)clorhodi thích hợp để sử dụng. Cũng có thể sử dụng axit formic hoặc amoni format làm nguồn hydro với lượng tương đương hoặc lượng dư so với lượng hợp chất 2e.

[Các tài liệu]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd edition (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th edition)", do The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen) biên tập.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tách và tinh chế dưới dạng hợp chất, muối, hydrat, solvat tự do của chúng, hoặc chất kết tinh dạng đa hình của chúng. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách tiến hành xử lý phản ứng tạo muối thông thường.

Bước tách và tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng quy trình hóa học thông thường như chiết, kết tinh phân đoạn, các loại sắc ký phân đoạn khác nhau, và các phương pháp tương tự.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách chọn lọc hợp chất ban đầu thích hợp hoặc được tách bằng cách sử dụng sự khác nhau về đặc tính hóa lý giữa các chất đồng phân. Ví dụ, chất đồng phân quang học có thể thu được bằng phương pháp chung để thiết kế phân giải quang học sản phẩm raxemic (ví dụ, kết tinh phân đoạn để tạo thành muối của chất đồng phân lập thể không đối quang với bazơ hoặc axit có hoạt tính quang học, sắc ký sử dụng cột bất đối xứng hoặc các phương pháp tương tự, và các phương pháp khác), và hơn nữa, chất đồng phân cũng có thể được điều chế từ hợp chất ban đầu có hoạt tính quang học thích hợp.

Hoạt tính dược học của hợp chất có công thức (I) được khẳng định bằng thử nghiệm được thể hiện dưới đây.

1. Khẳng định Hoạt tính ức chế Trypsin ở người và chuột

Trong thử nghiệm này, trypsin tái tổ hợp ở người (rh-trypsin; được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), cat. #206-17171) và trypsin ở chuột (m-trypsin; tinh chế từ thành phần ruột non chuột bởi các tác giả sáng chế) được sử dụng. Phương

pháp để tinh chế m-trypsin từ thành phần của ruột non chuột được thể hiện dưới đây.

Thành phần ruột non và ống tiêu hóa chuột thu được từ 10 con chuột được đồng nhất hóa trong nước muối đệm phosphat (PBS) sử dụng Polytron, và được đưa vào ly tâm vài lần ở tốc độ $15000 \times g$ trong 10 phút. Phần nổi lên trên được trộn ở nhiệt độ 4°C trong 16 giờ với nhựa Benzamidine Sepharose 4 Fast Flow Resin (GE Healthcare: #17-5123-10). Sau khi rửa nhựa bằng PBS, m-trypsin được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin (pH 3,0) để tiến hành tinh chế. Được khẳng định bằng phương pháp phân tích Western blot rằng phân đoạn tinh chế thu được được nhận biết là kháng thể kháng Trypsin ở chuột (Santa Cruz Biotechnology, Inc.: sc-67388). Phương pháp đo hoạt tính ức chế trypsin được thể hiện dưới đây.

Hợp chất được hòa tan trong dimethyl sulfoxit (DMSO), và được pha loãng đến nồng độ tùy ý (A). A được pha loãng 100 lần với dung dịch đệm (0,1M Tris (pH 8,0), 0,15M NaCl, 10 mM CaCl_2 , 0,05% Brij35) (B). Pha loãng rh-trypsin với dung dịch đệm đến 0,088 $\mu\text{g/mL}$, và với m-trypsin, chất lỏng phân đoạn tinh chế được pha loãng 50 lần với dung dịch đệm (C). Tỷ lệ pha loãng m-trypsin được xác định để thể hiện cùng hoạt tính như 0,088 $\mu\text{g/mL}$ rh-trypsin như được xác định bằng phân tích động học. Dung dịch BZiPAR (Rhodamin Reference Substrate) mà chất nền dùng cho trypsin enzym được pha loãng bằng dung dịch đệm đến nồng độ 5 $\mu\text{mol/L}$ (D). 5 μL B, 5 μL C, và 10 μL D được bổ sung vào đĩa 384 lỗ, và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tín hiệu huỳnh quang được phát hiện ở bước sóng kích thích tối đa (Ex)/huỳnh quang (Em) = 497 nm/520 nm sử dụng thiết bị Tecan Safire Fluorometer. Hợp chất được nghiên cứu ở bước sóng 2500 nM, 750 nM, 250 nM, 75 nM, 25 nM, 7,5 nM, 2,5 nM, 0,75 nM, 0,25 nM, 0,075 nM, 0,025 nM, và 0,0075 nM, và tỷ lệ ức chế của mỗi hợp chất được tính toán bằng cách giả định hoạt tính ức chế mà không bổ sung hợp chất (chỉ có DMSO) với sự có mặt của enzym là ức chế 0%, và bằng cách giả định hoạt tính ức chế mà không bổ sung hợp chất không có mặt enzym là ức chế 100%. Dựa trên tỷ lệ ức chế thu được, hoạt tính ức chế trypsin (giá trị IC_{50} , nM) được tính toán từ hồi quy không tuyến tính.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 1. Ví dụ trong bảng là số ví dụ như được biểu thị dưới đây (sẽ áp dụng dưới đây).

[Bảng 1]

Ví dụ	Trypsin r-h	Trypsin chuột
1	0,31	0,41
2	0,4	0,51
3	0,21	0,22
4	0,43	0,61
5	0,19	0,27
6	0,29	0,20
7	0,30	0,26
8	0,43	0,57
10	1,2	1,4
11	0,31	0,68
12	1,5	1,7
13	0,25	0,36
14	0,23	0,26
15	0,10	0,18
16	0,14	0,24
17	0,22	0,27
18	0,29	0,48
19	0,39	0,60
20	0,47	0,77
21	0,38	0,52

Ví dụ	Trypsin r-h	Trypsin chuột
22	0,34	0,44
23	0,46	0,46
24	0,23	0,24
25	0,28	0,35
26	0,33	0,34
27	0,32	0,35
28	0,38	0,40
29	0,26	0,23
30	0,25	0,28
31	0,23	0,22
32	0,15	0,14
33	0,18	0,16
34	0,21	0,17
35	0,37	0,42
36	0,26	0,28
37	0,24	0,18
38	0,26	0,23
39	0,18	0,13
40	0,29	0,27
41	0,26	0,22

Ví dụ	Trypsin r-h	Trypsin chuột
42	0,20	0,14
43	0,17	0,19
44	0,20	0,20
45	0,36	0,54
46	0,25	0,23
47	0,26	0,29
48	0,36	0,44
49	0,37	0,45
50	0,28	0,43
51	0,34	0,38
52	0,43	0,55
53	0,54	0,60
54	0,29	0,46
55	0,35	0,47
56	0,35	0,59
57	0,19	0,38
58	0,68	0,74
59	0,71	0,87
60	0,33	0,31

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế Trypsin tốt.

2. Thử nghiệm gia tăng nồng độ protein trong phân sử dụng chuột

Đối với thử nghiệm này, chuột ICR được 6 tuần tuổi được sử dụng. Thử nghiệm được tiến hành với năm chuột mỗi nhóm. Sau khi bỏ đói chuột trong 15 giờ, nhóm đối chứng được dùng qua đường miệng bắt buộc dung dịch methyl xenluloza 0,5% (MC), và nhóm dùng thuốc thử nghiệm được dùng qua đường miệng bắt buộc (5 mg/kg) dung dịch hoặc huyền phù thu được bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất trong dung dịch MC 0,5%. Dùng bỏ đói chuột ngay sau đó, bắt đầu cho ăn tự do (CE-2), và sau đó phân được thu gom từ sau 3 giờ đến sau 9 giờ, và được cân. Toàn bộ phân thu được được tạo huyền phù trong 6 mL nước cất, và ly tâm ở tốc độ $1940 \times g$

trong 10 phút. Nồng độ protein trong phân nổi lên trên thu được được đo bằng phương pháp Bradford, và lượng protein trong 1g phân được tính toán bằng cách chia nồng độ protein trong phân với tổng trọng lượng phân. Hơn nữa, hiệu quả được nghiên cứu từ tỷ lệ với nhóm đối chứng. Đối với hợp chất được đánh giá nhiều lần, thì lấy giá trị trung bình.

Kết quả về hoạt tính đối với việc gia tăng protein trong phân được thể hiện trong bảng 2 với giả định là giá trị của nhóm đối chứng là 1.

[Bảng 2]

Ví dụ	Lần (so với đối chứng)	Ví dụ	Lần (so với đối chứng)	Ví dụ	Lần (so với đối chứng)
1	2,00	25	1,35	46	1,84
2	2,55	26	1,70	47	1,91
3	2,09	27	1,98	48	1,79
4	2,62	28	1,54	49	2,07
5	1,88	29	1,43	50	1,56
6	1,84	30	1,68	51	1,66
7	1,83	31	1,51	52	1,78
8	1,90	32	1,90	53	1,64
11	2,63	33	1,39	54	1,70
13	2,73	34	2,07	55	2,30
14	1,79	35	1,59	56	1,45
15	2,61	36	1,90	57	2,25
16	2,39	37	1,74	58	2,18
17	2,7	38	1,91	59	1,64
18	2,18	39	1,08	60	2,26
19	2,51	40	1,89		
20	2,23	41	2,01		
21	2,51	42	2,04		
22	2,15	43	1,98		
23	2,53	44	1,72		
24	1,51	45	1,38		

Hợp chất được thể hiện trong bảng trên thể hiện lượng protein gia tăng trong thức ăn được thải ra dưới dạng không tiêu hóa do tác dụng ức chế hoạt tính của trypsin, và vì vậy, protein bị ức chế hấp thu vào cơ thể sinh học.

3. Thử nghiệm mẫu bệnh suy thận do Uninephrectomy Doxorubicin (DXR) gây ra ở chuột nhắt (kiểu giảm chức năng thận)

Cắt bỏ thận bằng nội soi được tiến hành với thận trái của chuột đực Wistar 10 tuần tuổi, và một tuần sau đó, DXR (5 mg/kg) được dùng cho chuột qua đường tĩnh mạch đuôi để làm thành mẫu thử. Thử nghiệm được tiến hành với mười chuột mỗi nhóm. Trong thời gian sử dụng hợp chất, chuột chỉ được cho ăn ban ngày và nhịn đói ban đêm. Hợp chất thử nghiệm (10mg/kg) được tạo huyền phù trong dung dịch metylxenluloza 0,5% (MC) từ ngày sau ngày chuẩn bị mẫu, và dùng qua đường miệng bắt buộc hai lần mỗi ngày (sáng và đêm). Với mỗi nhóm giả (bình thường) và nhóm đối chứng, MC 0,5% được dùng bắt buộc qua đường miệng. Tại thời điểm 1, 2, và 3 tuần sau khi bắt đầu dùng hợp chất thử nghiệm, tiến hành thu gom nước tiểu mỗi 24 giờ để đo lượng protein tiết ra trong nước tiểu. Tiến hành thu gom máu sau khi lấy nước tiểu lần cuối ở tuần 3, và nồng độ creatinin trong huyết tương được đo.

Kết quả của thử nghiệm ở trên, ví dụ, hợp chất của ví dụ 2 làm giảm đáng kể lượng bài tiết protein trong nước tiểu, so với nhóm đối chứng, và tỷ lệ ức chế ở tuần 3 là khoảng 42%. Hơn nữa, hợp chất này làm giảm đáng kể nồng độ creatinin trong huyết tương và tỷ lệ ức chế ở tuần 3 là khoảng 42%.

Từ các kết quả của thử nghiệm này, khẳng định được rằng hợp chất có tác dụng làm giảm việc bài tiết protein trong nước tiểu và nồng độ creatinin trong huyết tương, và vì vậy, ức chế được sự tiến triển của bệnh thận.

Từ thử nghiệm ở trên, hoạt tính ức chế tốt trypsin và tác dụng ức chế hấp thu protein dựa trên sự ức chế enzym protein phân giải được khẳng định. Hơn nữa, được khẳng định rằng, ví dụ, hợp chất của ví dụ 2 có tác dụng làm giảm lượng bài tiết protein và tác dụng làm giảm nồng độ creatinin trong huyết tương ở mẫu bệnh thân thể hiện chức năng thận suy giảm. Vì vậy, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng làm chất phòng và/hoặc điều trị bệnh liên quan tới trypsin (ví dụ, viêm tụy mãn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh

não gan, cúm, và các bệnh tương tự), và bệnh thận (ví dụ, bệnh thận mãn, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp, tổn thương thận cấp, và các bệnh tương tự), có tác dụng làm chất thay thế chế độ ăn nghèo protein.

Dược phẩm chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó làm hoạt chất có thể được điều chế sử dụng tá dược thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, tức là, tá dược cho dược phẩm, chất mang cho dược phẩm, và chất tương tự theo phương pháp thường được sử dụng.

Việc dùng thuốc có thể được thực hiện bằng cách dùng qua đường miệng viên nén, viên tròn, viên nang, dạng hạt, bột, dung dịch, và các dạng tương tự, hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa, như dạng tiêm như tiêm trong khớp, trong ven, và trong cơ, thuốc đặt, dung dịch nhỏ mắt, mỡ tra mắt, chế phẩm lỏng dùng qua da, thuốc mỡ, cao dán trên da, chế phẩm lỏng dùng trong bắp, cao dán qua chất nhầy, dạng xông, và các dạng tương tự.

Chế phẩm rắn để sử dụng trong dùng qua đường miệng được sử dụng dưới dạng viên nén, bột, dạng hạt, hoặc các dạng tương tự. Trong chế phẩm rắn này, một hoặc nhiều hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược không có hoạt tính. Trong phương pháp thông thường, chế phẩm có thể chứa các chất phụ gia không có hoạt tính, như chất làm trơn, chất làm rã, chất ổn định, hoặc chất hỗ trợ độ hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được bao bằng đường hoặc màng tan trong dạ dày hoặc chất phủ tan trong ruột.

Chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa chất nhũ hóa, dung dịch, huyền phù, siro, rượu ngọt được dùng, hoặc các dạng tương tự, và cũng chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng, ví dụ, nước tinh chế hoặc etanol. Ngoài chất pha loãng trợ, chế phẩm lỏng cũng có thể chứa chất bổ trợ, như chất hỗ trợ độ hòa tan, chất làm ẩm, và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu, chất thơm, hoặc chất sát trùng.

Dạng tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước hoặc không phải nước vô trùng, huyền phù và nhũ tương. Dung môi dạng nước bao gồm, ví dụ, nước cất để tiêm và nước muối sinh lý. Ví dụ về dung môi không phải nước bao gồm rượu như etanol. Chế phẩm này có thể chứa thêm chất ưu trương, chất sát khuẩn, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất ổn định, hoặc chất hỗ trợ hòa tan. Các chất này được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc vi khuẩn, bằng cách diệt khuẩn, hoặc chiếu tia. Ngoài ra, các chế phẩm này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm rắn vô trùng, và hòa

tan hoặc tạo huyền phù trong nước vô trùng hoặc dung môi vô trùng để tiêm ngay trước khi sử dụng.

Thuốc để dùng ngoài bao gồm thuốc mỡ, thuốc dán, kem, gel, thuốc đắp, dạng phun, thuốc xức ngoài da, thuốc nhỏ mắt, mỡ tra mắt, và các dạng tương tự. Các thuốc này chứa chất nền thuốc mỡ, chất nền thuốc xức ngoài da, chế phẩm lỏng dạng nước hoặc không phải nước, huyền phù, nhũ tương, và các dạng tương tự thường được sử dụng.

Đối với thuốc dùng qua chất nhầy như thuốc xông, thuốc dùng qua mũi, và các dạng tương tự, các thuốc này dưới dạng chất rắn, lỏng, hoặc dạng bán rắn được sử dụng, và có thể được điều chế theo phương pháp thông thường đã biết. Ví dụ, tá dược đã biết, và chất điều chỉnh độ pH, chất sát khuẩn, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất ổn định, chất làm đầy, hoặc các chất tương tự có thể được bổ sung vào đó một cách thích hợp. Đối với đường dùng thuốc này, thiết bị thích hợp để xông hoặc thổi có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng một mình hoặc hỗn hợp được bào chế dạng bột, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù kết hợp với chất mang được dùng, sử dụng thiết bị hoặc bình phun đã biết, như thiết bị xông được đo, và các dạng tương tự. Dạng xông bột khô hoặc các dạng tương tự có thể được sử dụng dạng liều đơn hoặc đa liều, và bột khô hoặc viên nang chứa bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, thuốc này có thể ở dạng như phun khí dung áp suất cao sử dụng chất phun thích hợp, ví dụ, khí thích hợp như clofloalkan, cacbon dioxit, và các chất tương tự.

Trong dùng thuốc qua đường miệng, liều hàng ngày thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg, tốt hơn là từ 0,1 đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, được dùng thành một phần hoặc trong từ 2 đến 4 phần riêng biệt. Trong trường hợp dùng đường trong ven, liều hàng ngày được dùng thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, một lần mỗi ngày hoặc hai hoặc nhiều lần mỗi ngày. Ngoài ra, thuốc dùng qua chất nhầy được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, một lần mỗi ngày hoặc hai hoặc nhiều lần mỗi ngày. Liều dùng thích hợp được quyết định tùy theo trường hợp cụ thể bằng cách xem xét triệu chứng, tuổi, và giới tính, và các yếu tố tương tự.

Mặc dù thay đổi phụ thuộc vào đường dùng thuốc, dạng liều, vị trí dùng thuốc, hoặc loại tá dược và chất phụ gia, dược phẩm theo sáng chế chứa từ 0,01 đến 100% trọng lượng,

và trong một số phương án, từ 0,01 đến 50% trọng lượng của một hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, làm hoạt chất.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác nhau để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh mà hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó được coi là có hiệu quả điều trị, như được mô tả ở trên. Chế phẩm này có thể được dùng đồng thời, hoặc riêng rẽ và liên tục, hoặc tại các khoảng thời gian mong muốn. Chế phẩm được dùng đồng thời có thể được trộn lẫn, hoặc có thể được điều chế riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó sẽ được mô tả chi tiết hơn với sự viện dẫn đến các ví dụ, nhưng sáng chế không giới hạn ở hợp chất được mô tả trong các ví dụ như được mô tả dưới đây. Hơn nữa, quy trình sản xuất hợp chất ban đầu sẽ được mô tả trong các ví dụ điều chế. Hơn nữa, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn ở các phương pháp điều chế của các ví dụ cụ thể dưới đây, nhưng hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách kết hợp các phương pháp điều chế hoặc các phương pháp đã được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Hơn nữa, các chữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng trong một số trường hợp trong các ví dụ, ví dụ điều chế, và các bảng dưới đây.

PEX: Ví dụ điều chế số (hợp chất trong đó "*" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo chỉ ra rằng hợp chất đó là chất đồng phân đơn có cấu hình không gian của cấu trúc đã nêu; hợp chất trong đó "***" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo chỉ ra rằng hợp chất đó là chất đồng phân đơn, nhưng không có cấu hình không gian được xác định; và hợp chất trong đó "#" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo dùng để chỉ hỗn hợp chất đồng phân lập thể không đối quang), Ex: Ví dụ số (hợp chất trong đó "*" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo chỉ ra rằng hợp chất đó là chất đồng phân đơn có cấu hình không gian của cấu trúc đã nêu; hợp chất trong đó "***" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo chỉ ra rằng hợp chất đó là chất đồng phân đơn, nhưng không có cấu hình không gian được xác định; và hợp chất trong đó "#" được đánh dấu trong công thức hóa học và công thức cấu tạo dùng để chỉ hỗn hợp chất đồng phân lập thể không đối quang), PSyn: Ví dụ

điều chế số được điều chế bằng cùng một phương pháp, Syn: Ví dụ số được điều chế bằng cùng một phương pháp, Str: Công thức cấu trúc hóa học (Me: metyl, ^tBu: tert-butyl, Ph: phenyl, Boc: tert-butoxycarbonyl, Bn: benzyl, OMe: -O-metyl, OBn: -O-benzyl, O^tBu: -O-tert-butyl, và NBoc: -N-tert-butoxycarbonyl), Dữ liệu: dữ liệu hóa lý, ESI+: giá trị m/z trong phổ khối (ESI ion hóa, biểu diễn (M+H)⁺ trừ khi có chỉ dẫn khác), ESI-: giá trị m/z (ESI ion hóa, biểu diễn (M-H)⁻ trừ khi có chỉ dẫn khác), APCI+: giá trị m/z (ion hóa hóa học áp suất khí quyển APCI, biểu diễn (M+H)⁺ trừ khi có chỉ dẫn khác), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS[M+H]⁺ (APCI/ESI có nghĩa là đo đồng thời APCI và ESI), NMR1: δ đặc trưng (ppm) trong ¹H NMR trong dimetylsulfoxit-d₆, NMR2: δ đặc trưng (ppm) trong ¹H NMR trong CDCl₃, "M" trong các ví dụ điều chế và các ví dụ: mol/L, và RT: thời gian lưu trong sắc ký siêu tới hạn hoặc sắc ký lỏng, trong một đơn vị phút (min).

Ngoài ra, trong các công thức cấu tạo, HCl là hydroclorua, và TFA là trifloaxetat.

Ví dụ điều chế 1

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-metylthiophen-2-carboxylat (12,0g), N-bromosuccinimit (10,8g), 2,2'-azobis(isobutyronitril) (496mg), và carbon tetraclorea (119mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ. Tiếp theo, N-bromosuccinimit (1,08g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ. Huyền phù phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó nguyên liệu không tan được tách bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-(bromometyl)thiophen-2-carboxylat (16,3g).

Bổ sung tert-butyl glyxinat hydroclorua (18,0g) và trietylamin (19,9mL) vào dung dịch tert-butyl 4-(bromometyl)thiophen-2-carboxylat (9,90g) trong N,N-dimetylformamit (100mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 15 giờ. Huyền phù phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó natri triaxetoxiborohydrua (22,7g) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung nước và dung dịch nước natri hydro cacbonat vào huyền phù phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 5%, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-[(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (5,67g).

Ví dụ điều chế 2

Bổ sung tert-butyl 4-{[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (383mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (489mg), và N,N-diisopropyletylamin (500μL) vào dung dịch axit 6-hydroxy-2-naphthoic (220mg) trong N,N-dimetylformamit (3,30mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hơn nữa, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (222mg) và N,N-diisopropyletylamin (200μL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa theo thứ tự bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-{[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)(6-hydroxy-2-naphthoyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (277mg).

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung N-[3-(dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (118mg), tert-butyl 4-{[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)(6-hydroxy-2-naphthoyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (255mg), và 4-dimetylaminopyridin (18,8mg) vào dung dịch axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoic (194mg) trong diclometan (7,29mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung nước vào chất lỏng phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-({[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoyl}oxy)-2-naphthoyl](2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino}metyl)thiophen-2-carboxylat (137mg).

Ví dụ điều chế 4

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch boron tribromua 1M (37,5mL) trong diclometan vào dung dịch axit 6-metoxi-1-benzothiophen-2-carboxylic (960mg) trong diclometan (5,76mL) trong 10 phút dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào nước đá, sau đó khuấy. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 6-hydroxy-1-benzothiophen-2-carboxylic (920mg).

Ví dụ điều chế 5

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (3,50mL) vào dung dịch 2-tert-butyl 3,7-dimetyl (3R)-3,4-dihydroisoquinolin-2,3,7(1H)-tricarboxylat (345mg) trong metanol (7,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1M (3,50mL), và sau đó nước được bổ sung vào đó, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (3R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3,7-dicarboxylic (328mg).

Ví dụ điều chế 6

Bổ sung tert-butyl 3-[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]metyl benzoat hydroclorua (1,96g), triethylamin (762μL), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (1,00g), và 1H-benzotriazol-1-ol (705mg) vào dung dịch axit (6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetic (1,03g) trong N,N-dimetylformamit (20,5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 3-[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)[(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetyl]amino]metyl benzoat (2,41g).

Ví dụ điều chế 7

Trong môi trường khí nitơ, bổ sung tert-butyl glyxinat hydroclorua (43,0g) và triethylamin (71,6mL) vào dung dịch tert-butyl 3-(clometyl)benzoat (29,1g) trong N,N-dimetylformamit (300mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ từ 60°C đến 63°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, và sau đó nước được bổ sung vào đó, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua 10% và dung dịch nước natri clorua 20%, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (400mL), và sau đó dung dịch hydro clorua 4M (32,1mL) trong etyl axetat được bổ sung nhỏ giọt vào đó dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong môi trường khí nitơ, sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C dưới áp suất

giảm để thu được tert-butyl 3-{{[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]methyl}benzoat hydroclorua (28,5g).

Ví dụ điều chế 8

Hỗn hợp gồm etyl (6-metoxyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetat (2,08g) và axit hydrobromic 48% (40,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung tetrahydrofuran (100mL) vào căn, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó căn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat). Bổ sung diisopropylete (15,0mL) vào sản phẩm tinh chế, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropylete, và sau đó làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm để thu được axit (6-hydroxyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetic (1,06g).

Ví dụ điều chế 9

Bổ sung tert-butyl 3-({[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)[(6-hydroxyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetyl]amino}methyl)benzoat (2,40g), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimit hydroclorua (1,17g), và 4-dimethylaminopyridin (173mg) vào dung dịch axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoic (1,97g) trong diclometan (48,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hơn nữa, axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoic (179mg) và N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimit hydroclorua (100mg) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và căn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 3-{{[[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]methyl}benzoat (3,71g).

Ví dụ điều chế 10

Bổ sung 10% paladi-carbon (138mg, sản phẩm ướt 50%) vào dung dịch tert-butyl N-[(benzyloxy)cacbonyl]-4-(tert-butoxycacbonyl)-L-phenylalaninat (570mg) trong tetrahydrofuran (3,00mL) và etanol (3,00mL) trong môi trường khí argon, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm ở áp suất thường trong môi trường khí hydro. Huyền phù

phản ứng được lọc bằng cách cho đi qua lớp Celite (nhãn hiệu đã được bảo hộ), và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninat (431mg).

Ví dụ điều chế 11

Hỗn hợp gồm axit 3-[(benzyl{[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]pentanedioic (886mg), N,N-dimetylformamit di-tert-butyl axetal (1,60mL), và toluen (4,43mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được di-tert-butyl 3-[(benzyl{[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]pentanedioat (232mg).

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung dung dịch hydro clorua 4M (4,00mL) vào 3,7-dibenzyl 2-tert-butyl (3R)-3,4-dihydroisoquinolin-2,3,7(1H)-tricarboxylat (413mg) trong 1,4-dioxan, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được dibenzyl (3R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3,7-dicarboxylat hydroclorua (358mg).

Ví dụ điều chế 13

Bổ sung (1-xyano-2-etoxy-2-oxoethylidenaminoxyl)dimetylaminomorpholino-carbeni hexaflophosphat (243mg) vào dung dịch axit 6-hydroxy-1-benzothiophen-3-carboxylic (100mg), tert-butyl 4-[(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl]thiophen-2-carboxylat (186mg), và N,N-diisopropyletylamin (88,2μL) trong N,N-dimetylformamit (3,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-[(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)[(6-hydroxy-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]amino}metyl]thiophen-2-carboxylat (230mg).

Ví dụ điều chế 14

Bổ sung triethylamin (693 μ L) và tert-butyl bromoacetat (668 μ L) vào dung dịch tert-butyl [4-(aminometyl)phenyl]acetat (1,00g) trong axetonitril (15,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó etyl acetat được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 0,1M, dung dịch nước natri hydro cacbonat, và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl acetat) để thu được tert-butyl N-[4-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)benzyl]glyxinat (747mg).

Ví dụ điều chế 15

Bổ sung tert-butyl 4-({[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylat (345mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (422mg), và N,N-diisopropyletylamin (190 μ L) vào dung dịch axit 6-hydroxy-1-naphthoic (190mg) trong N,N-dimetylformamit (2,85mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 19 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng etyl acetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl acetat) để thu được tert-butyl 4-({[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl](6-hydroxy-1-naphthoyl)amino}metyl)thiophen-2-carboxylat (101mg).

Ví dụ điều chế 16

Bổ sung este di-tert-butyl dicacbonat (656mg) và 4-dimetylaminopyridin (30,6mg) vào dung dịch N-[(benzyloxy)cacbonyl]-4-(tert-butoxycacbonyl)-L-phenylalanin (500mg) trong tetrahydrofuran (4,00mL) và rượu tert-butylic (4,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng etyl acetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat, và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl N-[(benzyloxy)cacbonyl]-4-(tert-butoxycacbonyl)-L-phenylalaninat (641mg).

Ví dụ điều chế 17

Bổ sung (1-xyano-2-etoxy-2-oxoethylidenaminoxyl)dimetylaminomorpholino-carbeni hexaflophosphat (368mg) vào dung dịch axit (6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetic (150mg), tert-butyl N-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-L-phenylalaninat (293mg), và N,N-diisopropyletylamin (147 μ L) trong N,N-dimetylformamit (4,50mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl N-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetyl]-L-phenylalaninat (347mg).

Ví dụ điều chế 18

Bổ sung 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol (1,27g) vào dung dịch axit 5-metyl-1-benzothiophen-2-carboxylic (1,50g) trong N,N-dimetylformamit (10,5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng rượu tert-butyllic (1,44mL) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en (1,17mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 0,1M và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 5-metyl-1-benzothiophen-2-carboxylat (1,78g).

Ví dụ điều chế 19

Bổ sung 2,2'-azobis(isobutyronitril)(58,5mg) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 5-metyl-1-benzothiophen-2-carboxylat (1,77g), cacbon tetraclorea (17,7mL), và N-bromosuccinimit (2,16g), sau đó khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Huyền phù phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 5-(bromometyl)-1-benzothiophen-2-carboxylat (1,51g).

Ví dụ điều chế 20

Bổ sung tert-butyl glyxinat hydroclorua (1,02g) và trietylamin (1,70mL) vào dung dịch tert-butyl 5-(bromometyl)-1-benzothiophen-2-carboxylat (1,00g) trong N,N-

dimethylformamit (10,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ từ 85°C đến 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua 25%, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 5-[[[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]metyl}-1-benzothiophen-2-carboxylat (359mg).

Ví dụ điều chế 21

Bổ sung anhydrua axit triflometan sulfonic (770 µL) và 2,6-dimetyl pyridin (800 µL) vào dung dịch 2-tert-butyl 3-metyl (3R)-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat (1,00g) trong diclometan (20,0mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong 2 giờ dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung vào cặn N,N-dimethylformamit (15,0mL), metanol (3,00mL), paladi (II) axetat (37,0mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (90,0mg), và trietylamin (1,10mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong môi trường khí cacbon monoxit. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào cặn, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được 2-tert-butyl 3,7-dimetyl (3R)-3,4-dihydroisoquinolin-2,3,7(1H)-tricarboxylat (350mg).

Ví dụ điều chế 22

Bổ sung kali cacbonat (315mg) và benzyl bromua (275µL) vào dung dịch axit (3R)-2-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3,7-dicarboxylic (320mg) trong N,N-dimethylformamit (6,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào huyền phù phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được 3,7-dibenzyl 2-tert-butyl (3R)-3,4-dihydroisoquinolin-2,3,7(1H)-tricarboxylat (415mg).

Ví dụ điều chế 23

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch n-butyllithi 1,59M (3,86mL) trong hexan vào dung dịch 2-bromo-1,3,5-trimetylbenzen (925 μ L) trong tetrahydrofuran (20,0mL) ở nhiệt độ -78°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch tert-butyl (4-bromo-2-thienyl)axetat (1,55g) trong tetrahydrofuran (15,0mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch n-butyllithi 1,59M (3,51mL) trong hexan, sau đó khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Bổ sung nhỏ giọt N,N-dimetylformamit (451 μ L) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 78°C trong 1 giờ. Bổ sung vào chất lỏng phản ứng dung dịch nước amoni clorua và etyl axetat, để chiết lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl (4-formyl-2-thienyl)axetat (355mg).

Ví dụ điều chế 24

Bổ sung natri triaxetoxymetaphorua (656mg) vào dung dịch tert-butyl (4-formyl-2-thienyl)axetat (350mg), tert-butyl glyxinat (243mg), và axit axetic (265 μ L) trong diclometan (4,05mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat, và sau đó được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl N-{[5-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-3-thienyl]metyl}glyxinat (237mg).

Ví dụ điều chế 25

Hỗn hợp gồm tert-butyl [3-(aminometyl)phenyl]axetat (1,00g), tert-butyl bromoaxetat (700 μ L), kali cacbonat (650mg), và axetonitril (20,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl N-[3-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)benzyl]glyxinat (1,14g).

Ví dụ điều chế 26

Bổ sung benzyl bromua (177 μ L) vào hỗn hợp gồm N-benzyl-N-(xyclopenta-3-en-1-ylmetyl)-2-(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (430mg), kali cacbonat (174mg), và N,N-dimetylformamit (4,30mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, và nước được bổ sung vào đó, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được N-benzyl-2-[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-N-(xyclopenta-3-en-1-ylmetyl)-axetamit (416mg).

Ví dụ điều chế 27

Bổ sung dung dịch osmi tetraoxit 2,5% trong rượu tert-butylic (269 μ L), và 4-metylmorpholin 4-oxit (75,5mg) vào hỗn hợp gồm N-benzyl-2-[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-N-(xyclopenta-3-en-1-ylmetyl)axetamit (100mg), rượu tert-butylic (2,40mL), và nước (600 μ L), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dung dịch nước natri thiosulfat, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được N-benzyl-2-[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-N-[(3,4-dihydroxyxyclopentyl)metyl]axetamit (107mg).

Ví dụ điều chế 28

Bổ sung 1-metyl-2-azaadamantan-N-oxyl (3,33mg) vào hỗn hợp gồm N-benzyl-2-[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-N-[(3,4-dihydroxy-xyclopentyl)metyl]axetamit (106mg), iodobenzen diaxetat (322mg), diclometan (3,00mL), và nước (1,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 20% vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, axit clohydric 1M được bổ sung vào đó, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được
 3-[(benzyl{[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]pentanedioic (110mg).

Ví dụ điều chế 29

Bổ sung axit clohydric 3M (4,50mL) vào hỗn hợp gồm muối (1S)-1-

phenylethanamin (370mg) của axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của nó, và etyl axetat (4,50mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (243mg).

Ví dụ điều chế 30

Bổ sung dung dịch hydro clorua 4M (4,13mL) trong etyl axetat vào hỗn hợp gồm axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng trong muối (1R)-1-phenylethanamin (450mg) và etyl axetat (5,51mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (290mg).

Ví dụ điều chế 31

Bổ sung dung dịch boron tribromua 1M (2,20mL) trong diclometan vào dung dịch axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (238mg) thu được trong ví dụ điều chế 29 trong diclometan (8,00mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit [(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (147mg).

Ví dụ điều chế 32

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch boron tribromua 1M (2,66mL) trong diclometan vào dung dịch axit [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (288mg) thu được trong ví dụ điều chế 30 trong diclometan (9,77mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

2 giờ. Bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được axit [(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (230mg).

Ví dụ điều chế 33

Bổ sung tert-butyl 4-([(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino)methylthiophen-2-carboxylat (255mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (295mg), và N,N-diisopropyletylamin (135 μ L) vào dung dịch axit [(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (145mg) thu được trong ví dụ điều chế 31 trong N,N-dimetylformamit (2,90mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl 4-([(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]([(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl)amino)methylthiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (237mg).

Ví dụ điều chế 34

Bổ sung N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (115mg), axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoic (220mg), và 4-dimethylaminopyridin (18,0mg) vào dung dịch tert-butyl 4-([(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]([(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl)amino)methylthiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (235mg) thu được trong ví dụ điều chế 33 trong diclometan (3,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl 4-([(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl)[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino)methylthiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-

tetrahydronaphtalen (325mg).

Ví dụ điều chế 35

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (504mg), N,N-diisopropyletylamin (227 μ L), và tert-butyl 4-({[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino)metyl]thiophen-2-carboxylat (453mg) vào dung dịch axit [(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (228mg) trong N,N-dimetylformamit (4,56mL) thu được trong ví dụ điều chế 32, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-([[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]{[(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]thiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (330mg).

Ví dụ điều chế 36

Bổ sung N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimit hydroclorua (154mg) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 4-([[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]{[(1R)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]thiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (328mg) thu được trong ví dụ điều chế 35, axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoic (282mg), 4-dimethylaminopyridin (22,7mg), và diclometan (4,92mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 4-([[(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl]{(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino)metyl]thiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (460mg).

Ví dụ điều chế 37

tert-Butyl 3-({[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(2-tert-butoxy-2-

oxoetyl)amino]metyl}benzoat (395mg) được tinh chế trước bằng phương pháp sắc ký siêu tới hạn (carbon dioxit-metanol) bằng bộ kích hoạt UV, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được PEx. 37-1 (188mg, RT: 4,02 phút) và PEx. 37-2 (187mg, RT: 4,87 phút) dưới dạng

tert-butyl	3-{[[(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl} (2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}benzoat
------------	---

và chất đồng phân đối hình của chúng. Hơn nữa, điều kiện phân tích cho phương pháp sắc ký siêu tới hạn được tiến hành để xác định RT như được thể hiện dưới đây.

Cột: CHIRALCEL OZ-H/SFC 4,6 mm I.D. × 250 mm (đường kính hạt: 5µm), được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries, Ltd.

Pha động: cacbon dioxit 65%, metanol 35%

Tốc độ dòng chảy: 3 mL/phút (6 phút)

Bước sóng phát hiện: 220nm đến 300nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Áp suất xả: 100 bar

Ví dụ điều chế 38

Hỗn hợp gồm axit 6-hydroxy-1-naphthoic (150mg), tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninat (200mg), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (160mg), 1H-benzotriazol-1-ol (110mg), và N,N-dimethylformamid (4,00mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonyl)-N-(6-hydroxy-1-naphthoyl)-L-phenylalaninat (183mg).

Ví dụ điều chế 39

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonyl)-N-(6-hydroxy-1-naphthoyl)-L-phenylalaninat (180mg), axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamidamit]-benzoic (180mg), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (90,0mg), 4-dimethylaminopyridin (15,0mg), và diclometan (2,00mL) được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl N-[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1-naphthoyl]-4-(tert-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninat (303mg).

Ví dụ điều chế 40

Bổ sung tert-butyl 4-{{(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino}metyl}thiophen-2-carboxylat (341mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (435mg), và N,N-diisopropyletylamin (196μL) vào dung dịch axit 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (200mg) trong N,N-dimetylformamit (3,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl 4-{{(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)[(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)carbonyl]amino}metyl}-thiophen-2-carboxylat (522mg).

Ví dụ điều chế 41

Bổ sung axit 4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoic (433mg), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimide hydroclorua (298mg), và 4-dimethylaminopyridin (38,0mg) vào dung dịch tert-butyl 4-{{(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)[(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)carbonyl]amino}metyl}-thiophen-2-carboxylat (520mg) trong diclometan (104mL) dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước và axit clohydric 1M vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl 4-{{[[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]carbonyl}(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (723mg).

Ví dụ điều chế 42

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch trimetylsilyldiazometan 0,60M trong hexan (10,0mL) vào dung dịch axit (3R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-

3-carboxylic (1,50g) trong toluen (60,0mL), và metanol (9,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung axit axetic (300 μ L) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat được bổ sung vào đó, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được 2-tert-butyl 3-metyl (3R)-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat (1,47g).

Ví dụ điều chế 43

Bổ sung 10% paladi-carbon (52,0mg, sản phẩm ướt 50%) vào dung dịch dibenzyl (3R)-2-{[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}-oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3,7-dicarboxylat (257mg) trong etanol (5,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ ở áp suất thường trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách cho đi qua lớp Celite (nhãn hiệu đã được bảo hộ), và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (3R)-2-{[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3,7-dicarboxylic (213mg).

Ví dụ điều chế 44

Hỗn hợp gồm di-tert-butyl 3-[(benzyl{[6-(benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}amino)metyl]pentanedioat (230mg), 10% paladi-carbon (38,1mg, sản phẩm ướt 50%), và metanol (4,60mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ ở áp suất thường trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách cho đi qua lớp Celite (nhãn hiệu đã được bảo hộ), và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được di-tert-butyl 3-({benzyl[(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetyl]amino}metyl)pentanedioat (186mg).

Ví dụ 1

Bổ sung dung dịch hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan (2,02mL) vào tert-butyl 4-({[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-2-naphthoyl](2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino}metyl)thiophen-2-carboxylat (132mg), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó

cặn được tinh chế bằng sắc ký cột octadecylsilyl (sau đây được gọi là ODS) (axit clohydric 0,01M-axetonitril) để thu được axit 4-{{[6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2-naphthoyl]}(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic monohydroclorua (62,7mg).

Ví dụ 2

Bổ sung axit trifloaxetic (2,00mL) vào dung dịch tert-butyl 3-{{[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}benzoat (528mg) trong diclometan (5,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (606 µL) và axetonitril (10,0mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 3-{{[6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic monohydroclorua (227mg).

Ví dụ 3

Bổ sung axit trifloaxetic (1,50mL) vào dung dịch tert-butyl N-[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1-naphthoyl]-4-(tert-butoxycacbonyl)-L-phenylalaninat (300mg) trong diclometan (1,50mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (1,00mL) và axetonitril (1,00mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) để thu được N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}-4-carboxy-L-phenylalanin monohydroclorua (158mg).

Ví dụ 4

Bổ sung axit trifloaxetic (5,36mL) vào dung dịch tert-butyl 4-{{[6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl]cacbonyl}(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylat (720mg) trong diclometan (5,33mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung axetonitril vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) để thu được axit 4-{{[6-[(4-

carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic monohydroclorua (440mg).

Ví dụ 5

Bổ sung axit trifloaxetic (686 μ L) vào dung dịch tert-butyl 3-{{{[(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}benzoat hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (PEx. 37-1, 181mg) thu được trong ví dụ điều chế 37 trong diclometan (3,00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (208 μ L) và axetonitril (10,0mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được monohydroclorua (91mg, RT 10,6 phút) của axit 3-{{{[(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng. Hơn nữa, điều kiện phân tích đối với phương pháp sắc ký cột bất đối xứng bất đối xứng được tiến hành để xác định RT được thể hiện dưới đây.

Cột: CHIRALPAK IE-3 4,6 mm I.D. $\times$ 250 mm (đường kính hạt: 3 μ m), được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries, Ltd.

Pha động: hexan (chứa axit trifluoroaxetic 0,1%) 60%, etanol (chứa axit trifluoroaxetic 0,1%) 40%

Tốc độ dòng chảy: 1 mL/phút

Bước sóng phát hiện: 254 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Ví dụ 6

Bổ sung axit trifloaxetic (693 μ L) vào dung dịch tert-butyl 3-{{{[(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycacbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)amino]metyl}benzoat hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (PEx. 37-2, 183mg) thu được trong ví dụ điều chế 37 trong diclometan (3,03mL),

sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (210 μ L) và axetonitril (10,0mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được monohydroclorua (98mg, RT 14,1 phút) của axit 3-{{{(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino}metyl}benzoic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng. Hơn nữa, điều kiện phân tích đối với phương pháp sắc ký cột bất đối xứng được tiến hành để xác định RT được thể hiện dưới đây.

Cột: CHIRALPAK IE-3 4,6 mm I.D. $\times$ 250 mm (đường kính hạt: 3 μ m), được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries, Ltd.

Pha động: hexan (chứa 0,1% trifloaxetat) 60%, etanol (chứa 0,1% trifloaxetat) 40%

Tốc độ dòng chảy: 1 mL/phút

Bước sóng phát hiện: 254 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Ví dụ 7

Bổ sung axit trifloaxetic (1,50mL) vào dung dịch tert-butyl 4-[[{{{(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)}{(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl}amino)metyl]thiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (324mg) thu được trong ví dụ điều chế 34 trong diclometan (3.00mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (2,00mL) và axetonitril (1,50mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột ODS (axit clohydric 0,01M-axetonitril) để thu được hydroclorua (46mg) axit 4-((((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)[(1R)-1-carboxyetyl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylic hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen.

Ví dụ 8

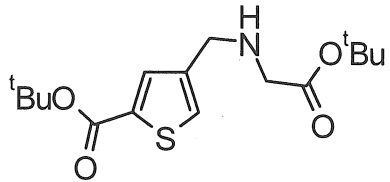
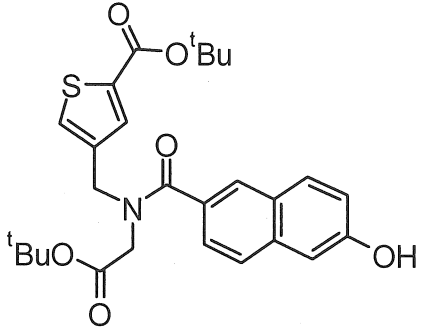
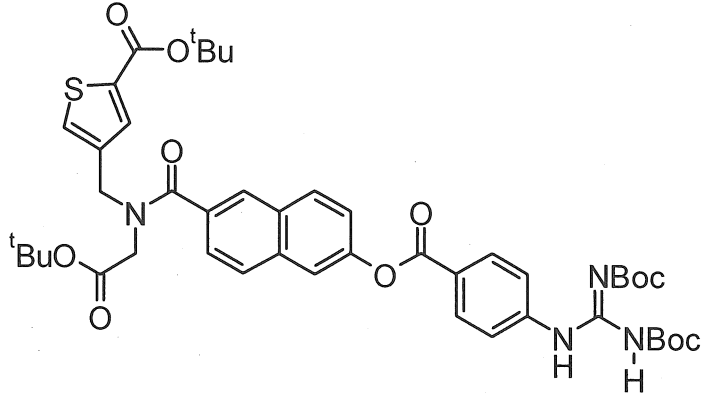
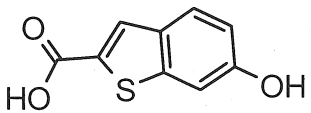
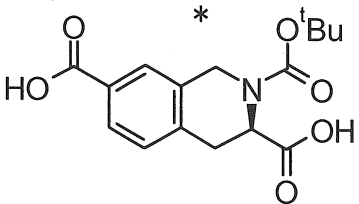
Bổ sung axit trifloaxetic (2,06mL) vào dung dịch tert-butyl 4-[[{[(1R)-6-({4-[N',N''-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidamit]benzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}[(2R)-1-tert-butoxy-1-oxopropan-2-yl]amino)metyl]thiophen-2-carboxylat hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (460mg) thu được trong ví dụ điều chế 36 trong diclometan (3,07mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó bổ sung vào cặn axit clohydric 1M (588μL) và axetonitril (3,07mL), sau đó cô dưới áp suất giảm. Bổ sung vào cặn etyl axetat, sau đó cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng axetonitril để thu được axit 4-({[(1R)-6-({4-carbamimidamidobenzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}[(1R)-1-carboxyetyl]amino)metyl]thiophen-2-carboxylic hoặc epime ở vị trí 1 của 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (44mg).

Ví dụ 9

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri hydroxit 1M (6,44mL) vào dung dịch nước axetonitril 50% (80,0mL) chứa monohydroclorua (3,83g) của axit 3-{{[(1R)-6-({4-carbamimidamidobenzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(carboxymetyl)amino)metyl}benzoic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng thu được trong ví dụ 6 dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng dung dịch nước axetonitril 50%, và làm khô trong không khí trong 1 giờ. Sản phẩm làm khô được tạo huyền phù trong dung dịch nước axetonitril 50% (400mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng dung dịch nước axetonitril 50%, và làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm để thu được axit 3-{{[(1R)-6-({4-carbamimidamidobenzoyl}oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetyl}(carboxymetyl)-amino)metyl}benzoic hoặc chất đồng phân đối hình của chúng (2,89g).

Hợp chất của ví dụ điều chế và ví dụ được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách giống như trong ví dụ điều chế và ví dụ như được mô tả ở trên.

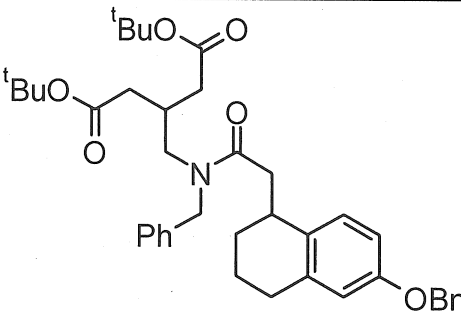
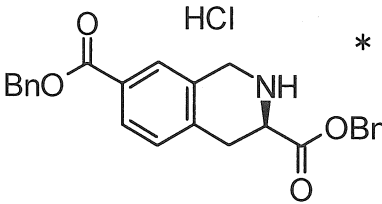
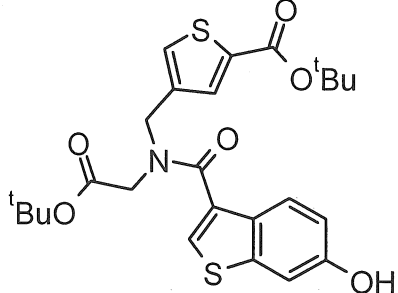
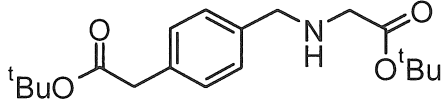
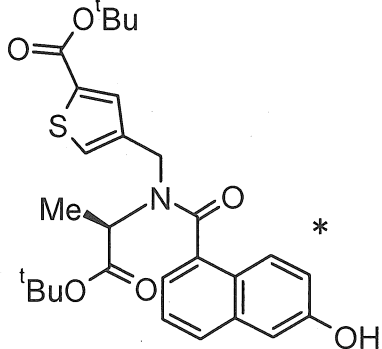
[Bảng 3]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
1	P1		ESI+: 328
2	P2		ESI+: 520 [M+Na] ⁺
3	P3		ESI+: 859
4	P4		ESI+: 195
5	P5		ESI+: 344 [M+Na] ⁺

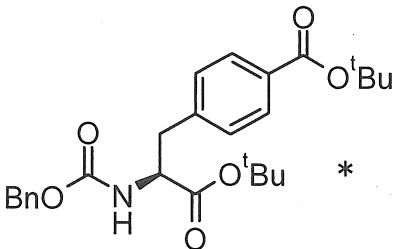
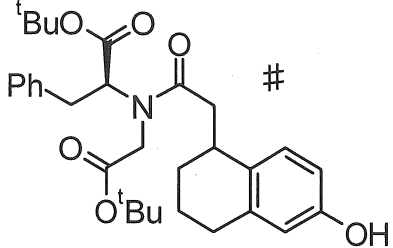
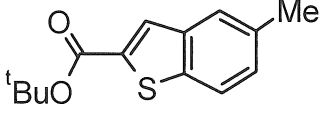
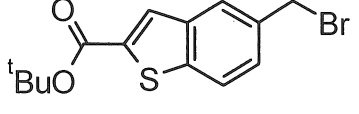
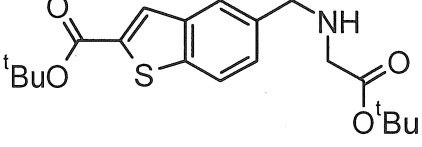
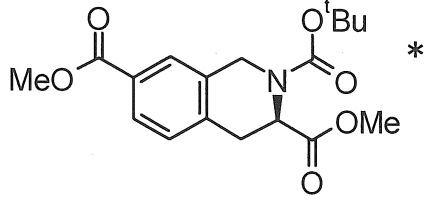
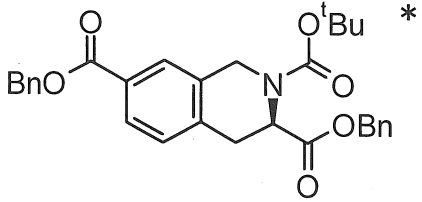
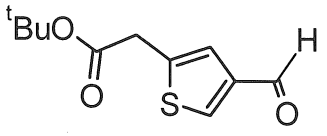
[Bảng 4]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
6	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
7	P7		ESI+: 322
8	P8		ESI+: 229 [M+Na] ⁺
9	P9		ESI+: 871
10	P10		ESI+: 322

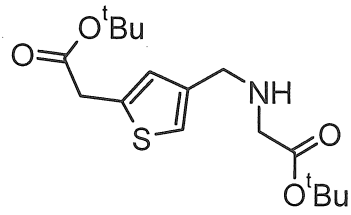
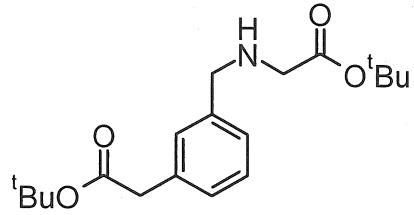
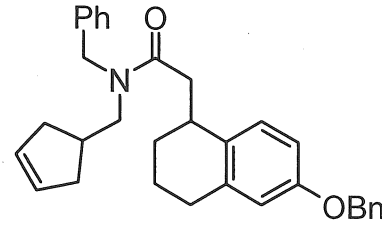
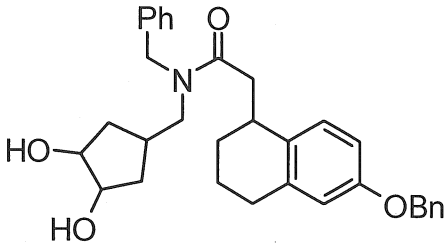
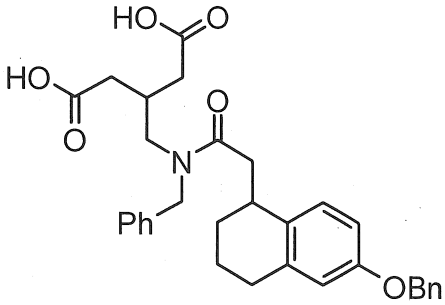
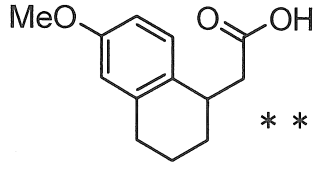
[Bảng 5]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
11	P11		ESI+: 664 [M+Na] ⁺
12	P12		ESI+: 402
13	P13		ESI+: 526 [M+Na] ⁺
14	P14		ESI+: 336
15	P15		ESI+: 534 [M+Na] ⁺

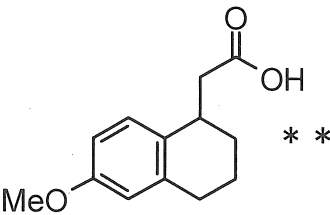
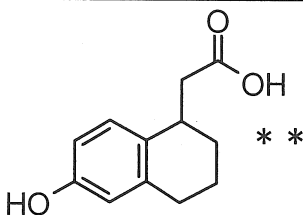
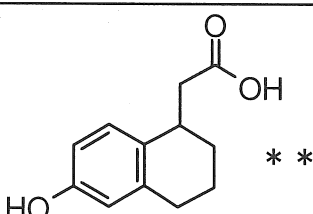
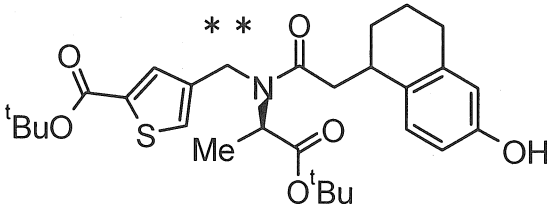
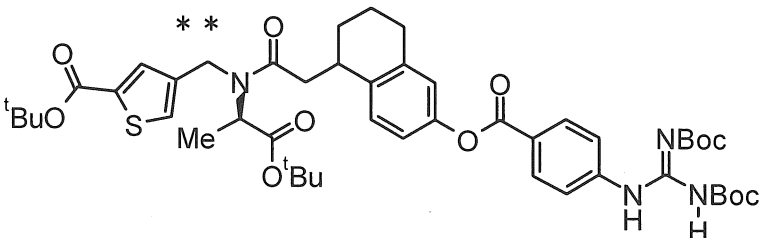
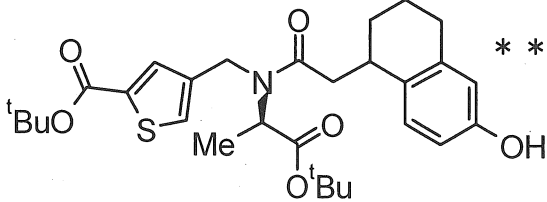
[Bảng 6]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
16	P16		ESI+: 478 [M+Na] ⁺
17	P17		ESI+: 546 [M+Na] ⁺
18	P18		ESI+: 271 [M+Na] ⁺
19	P19		ESI+: 349 [M+Na] ⁺
20	P20		ESI+: 378
21	P21		ESI+: 372 [M+Na] ⁺
22	P22		ESI+: 524 [M+Na] ⁺
23	P23		ESI+: 249 [M+Na] ⁺

[Bảng 7]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
24	P24		ESI+: 342
25	P25		ESI+: 336
26	P26		ESI+: 466
27	P27		ESI+: 522 [M+Na] ⁺
28	P28		ESI+: 530
29	P29		ESI-:219

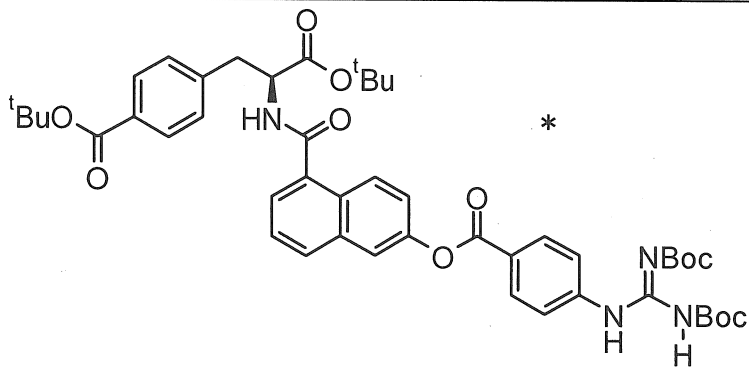
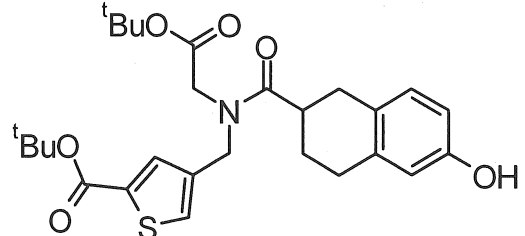
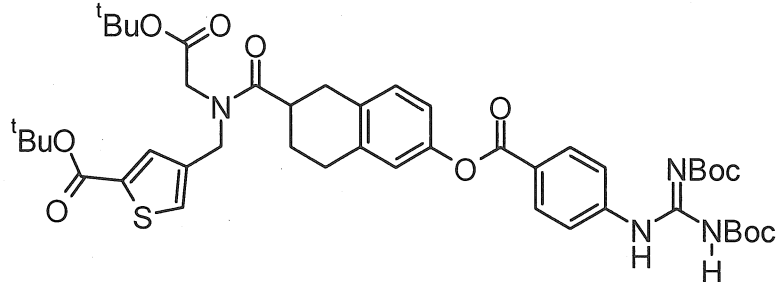
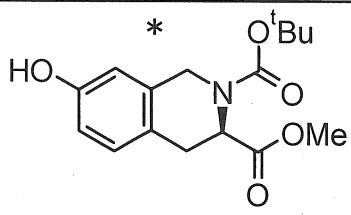
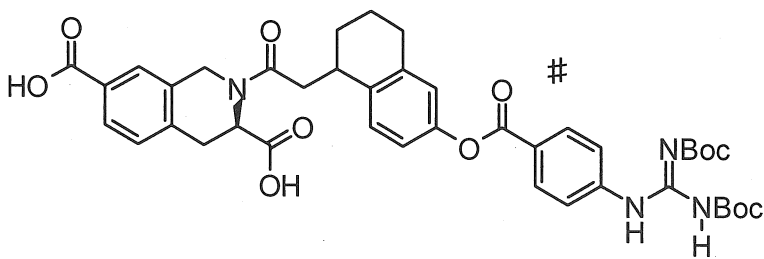
[Bảng 8]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
30	P30		ESI-:219
31	P31		ESI-:205
32	P32		ESI-:205
33	P33		ESI+: 552 [M+Na] ⁺
34	P34		ESI+: 891
35	P35		ESI+: 552 [M+Na] ⁺

[Bảng 9]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
36	P36		ESI+: 891
37-1	P37		ESI+: 893 [M+Na] ⁺
37-2	P37		ESI+: 871
38	P38		ESI+: 514 [M+Na] ⁺

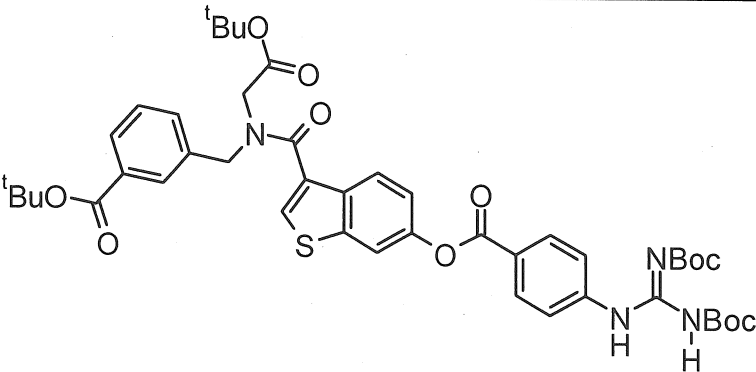
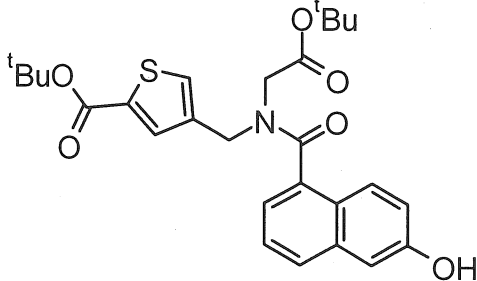
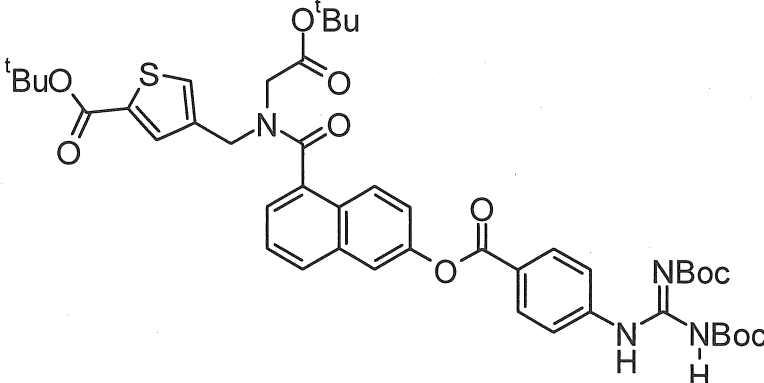
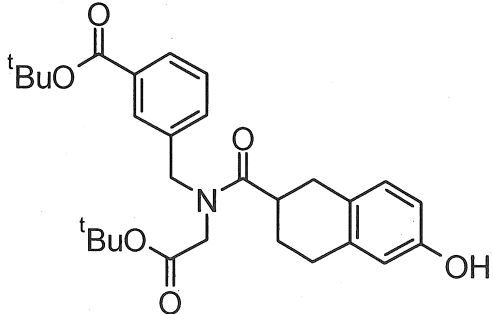
[Bảng 10]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
39	P39		ESI+: 853
40	P40		ESI+: 524 [M+Na] ⁺
41	P41		ESI+: 863
42	P42		ESI+: 330 [M+Na] ⁺
43	P43		ESI+: 771

[Bảng 11]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
44	P44		ESI+: 574 [M+Na] ⁺
45	P2		ESI+: 526 [M+Na] ⁺
46	P3		ESI+: 865
47	P6		ESI+: 520 [M+Na] ⁺

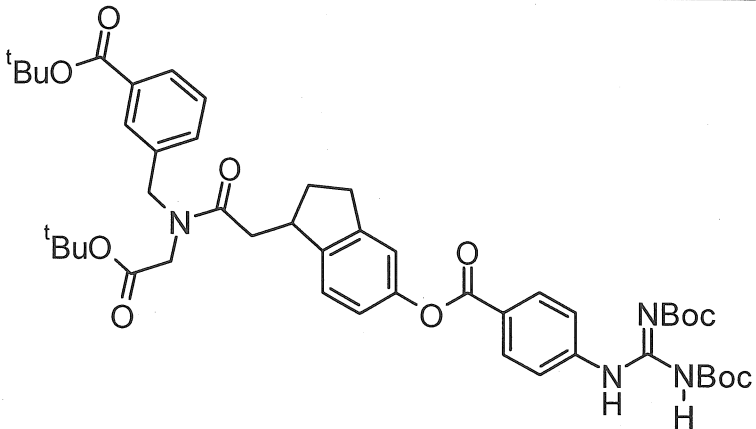
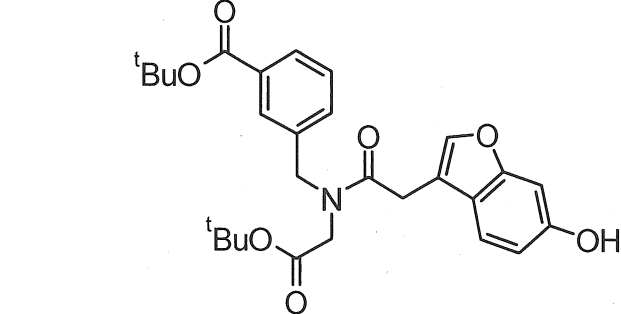
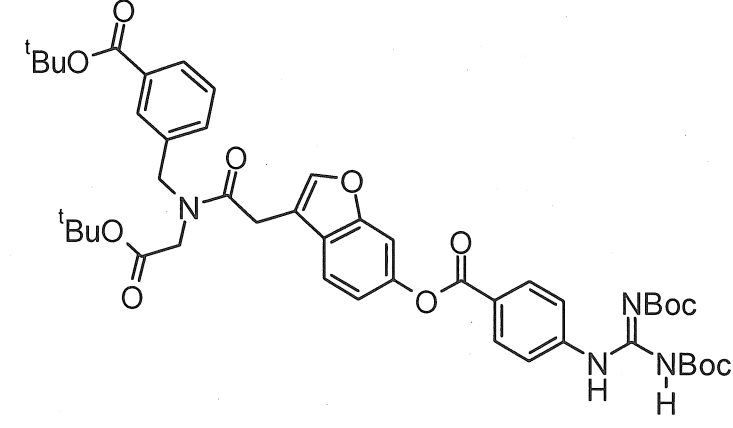
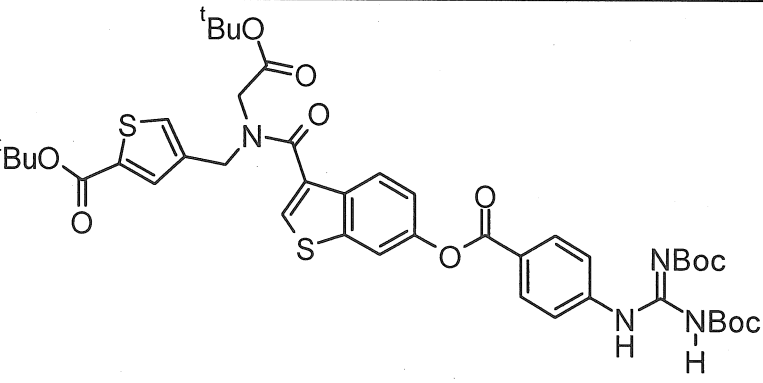
[Bảng 12]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
48	P3		ESI+: 859
49	P2		ESI+: 520 [M+Na] ⁺
50	P3		ESI+: 859
51	P2		ESI+: 518 [M+Na] ⁺

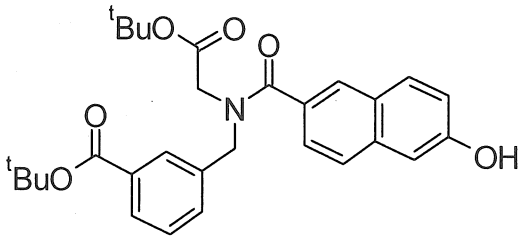
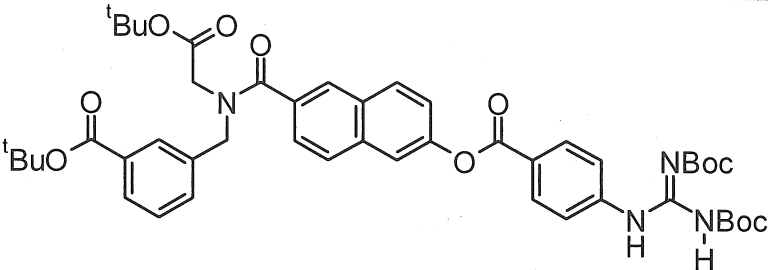
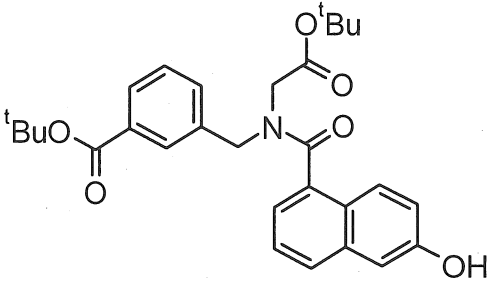
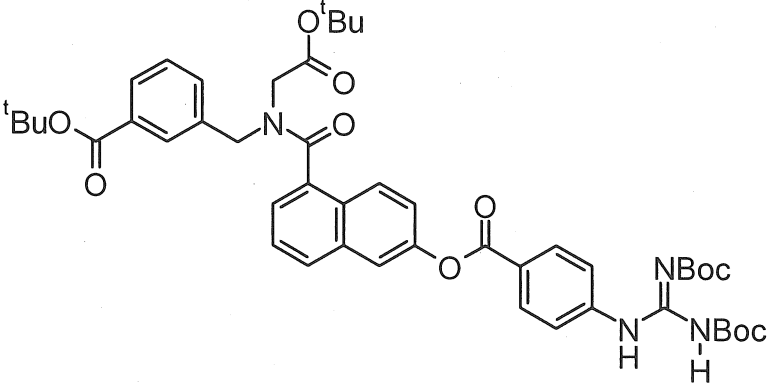
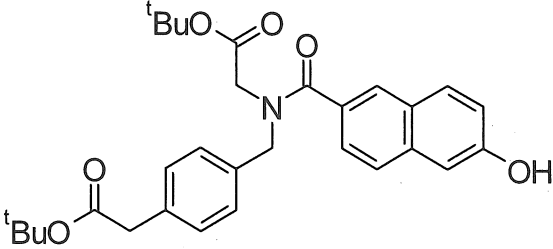
[Bảng 13]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
52	P3		ESI+: 879 [M+Na] ⁺
53	P2		ESI+: 520 [M+Na] ⁺
54	P3		ESI+: 881 [M+Na] ⁺
55	P2		ESI+: 518 [M+Na] ⁺

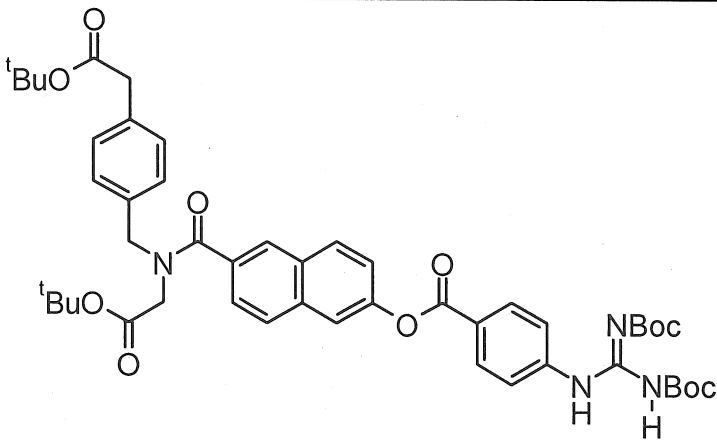
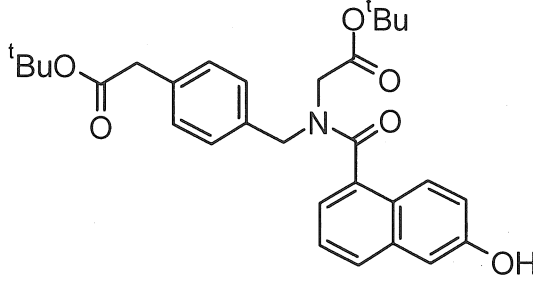
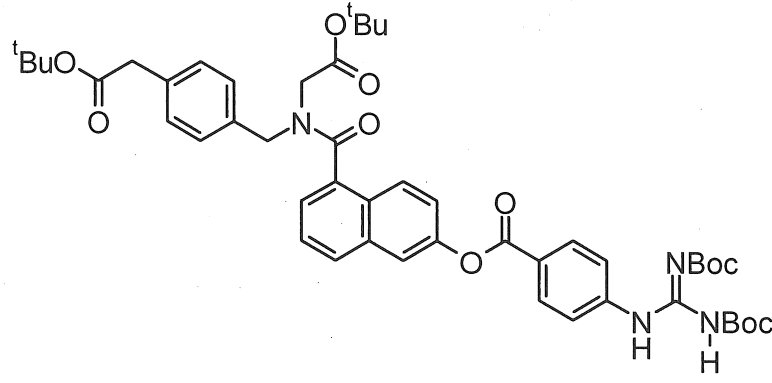
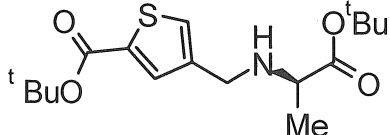
[Bảng 14]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
56	P3		ESI+: 857
57	P2		ESI+: 518 [M+Na] ⁺
58	P3		ESI+: 879 [M+Na] ⁺
59	P3		ESI+: 887 [M+Na] ⁺

[Bảng 15]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
60	P2		ESI+: 514 [M+Na]+
61	P3		ESI+: 875 [M+Na]+
62	P2		ESI+: 514 [M+Na]+
63	P3		ESI+: 875 [M+Na]+
64	P2		ESI+: 528 [M+Na]+

[Bảng 16]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
65	P3		ESI+: 867
66	P2		ESI+: 528 [M+Na] ⁺
67	P3		ESI+: 867
68	P1		ESI+: 342

[Bảng 17]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
69	P3		ESI+: 873
70	P2		ESI+: 552 [M+Na] ⁺
71	P3		ESI+: 891
72	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
73	P3		ESI+: 871

[Bảng 18]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
74	P2		ESI+: 538 [M+Na] ⁺
75	P3		ESI+: 877
76	P3		ESI+: 885
77	P6		ESI+: 552

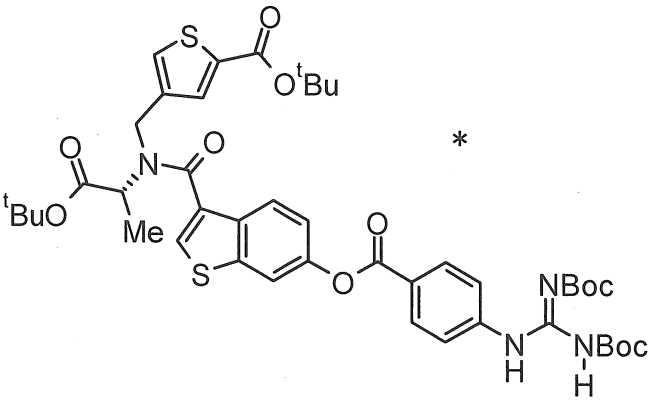
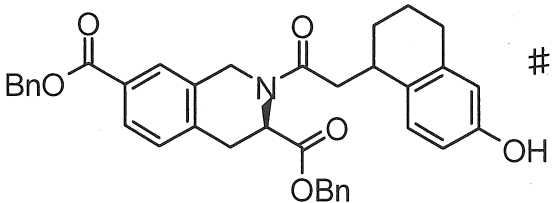
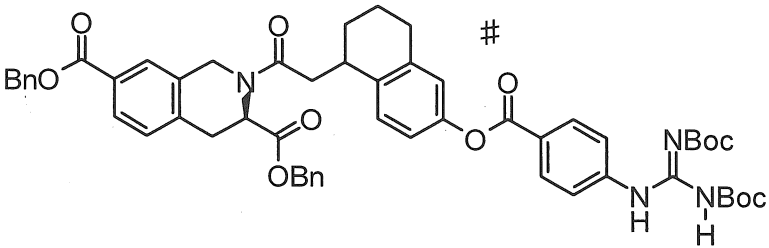
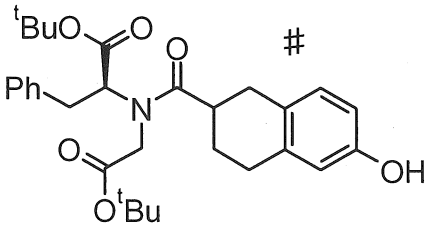
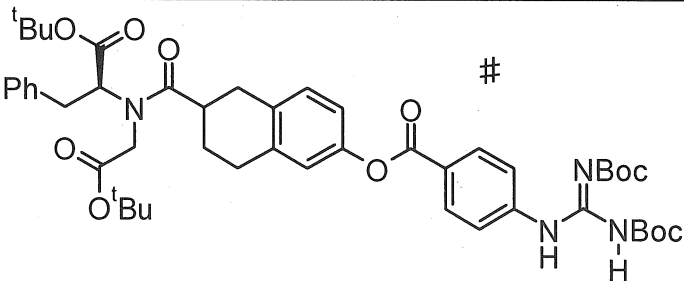
[Bảng 19]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
78	P3		ESI+: 913
79	P6		ESI+: 588 [M+Na] ⁺
80	P3		ESI+: 927
81	P6		ESI+: 546 [M+Na] ⁺
82	P3		ESI+: 885
83	P6		ESI+: 538 [M+Na] ⁺

[Bảng 20]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
84	P3		ESI+: 877
85	P20		ESI+: 336
86	P6		ESI+: 546 [M+Na] ⁺
87	P3		ESI+: 885
88	P17		ESI+: 540 [M+Na] ⁺

[Bảng 21]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
89	P3		ESI+: 879
90	P6		ESI+: 612 [M+Na] ⁺
91	P3		ESI+: 951
92	P17		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
93	P3		ESI+: 871

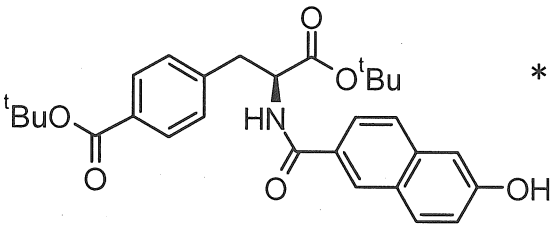
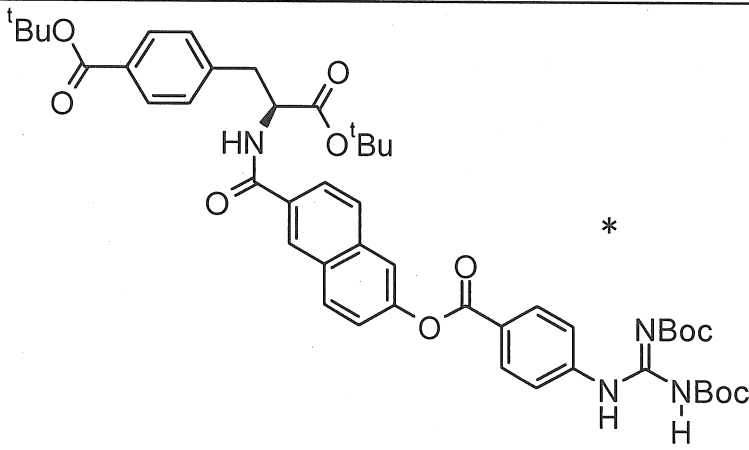
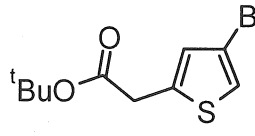
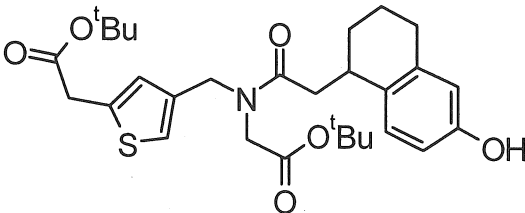
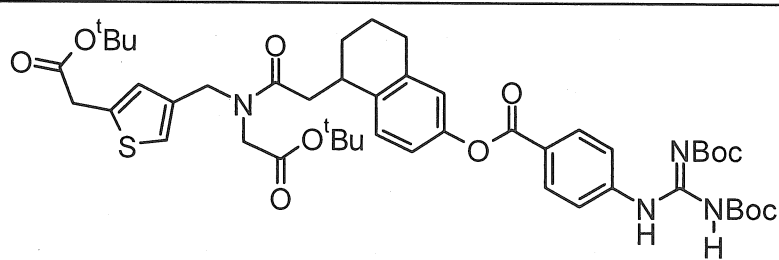
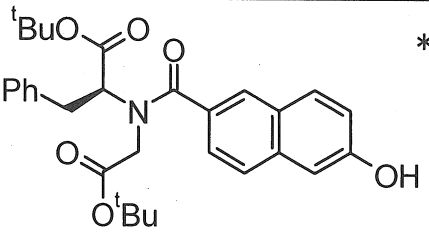
[Bảng 22]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
94	P17		ESI+: 576 [M+Na] ⁺
95	P3		ESI+: 915
96	P6		ESI+: 570 [M+Na] ⁺
97	P3		ESI+: 909
98	P6		ESI+: 570 [M+Na] ⁺

[Bảng 23]

Pex	PSyn	Str	Dữ liệu
99	P3		ESI+: 909
100	P6		ESI+: 518 [M+Na] ⁺
101	P3		ESI+: 857
102	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
103	P3		ESI+: 871

[Bảng 24]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
104	P6		ESI+: 492
105	P3		ESI+: 853
106	P16		ESI+: 299 [M+Na] ⁺
107	P2		ESI+: 552 [M+Na] ⁺
108	P3		ESI+: 891
109	P17		ESI+: 528 [M+Na] ⁺

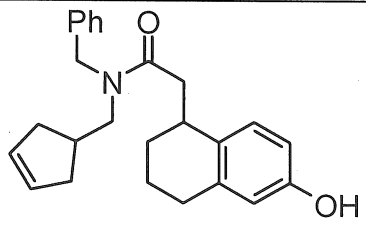
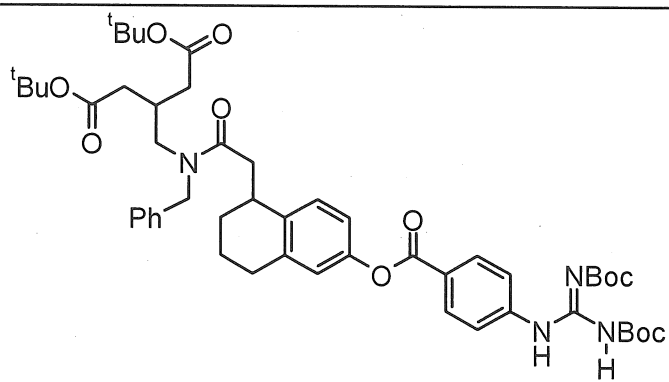
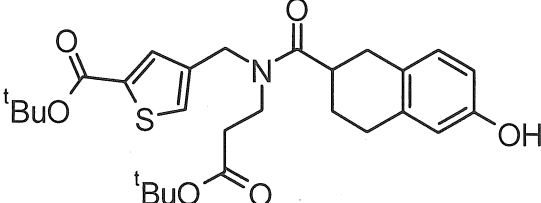
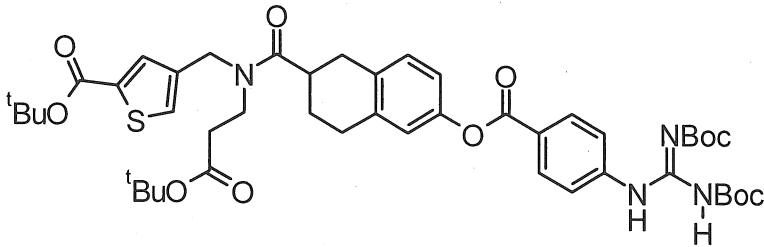
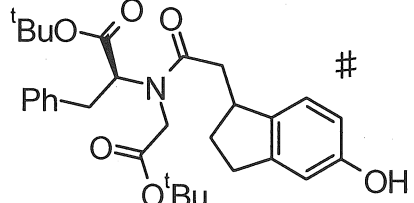
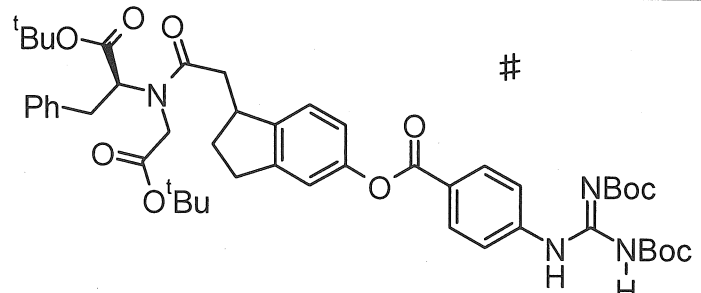
[Bảng 25]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
110	P3		ESI+: 867
111	P17		ESI+: 528 [M+Na] ⁺
112	P3		ESI+: 867
113	P6		ESI+: 546 [M+Na] ⁺
114	P3		ESI+: 885

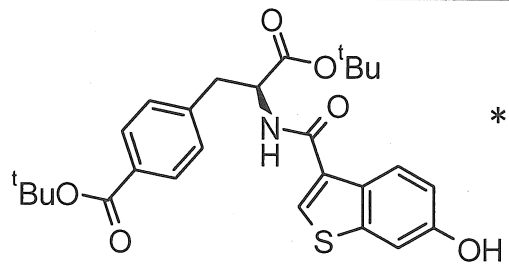
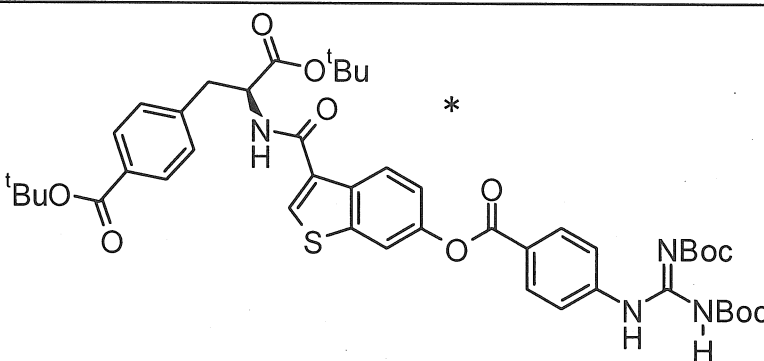
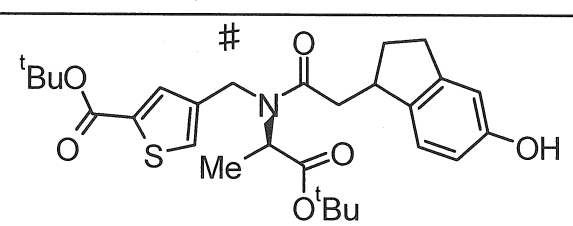
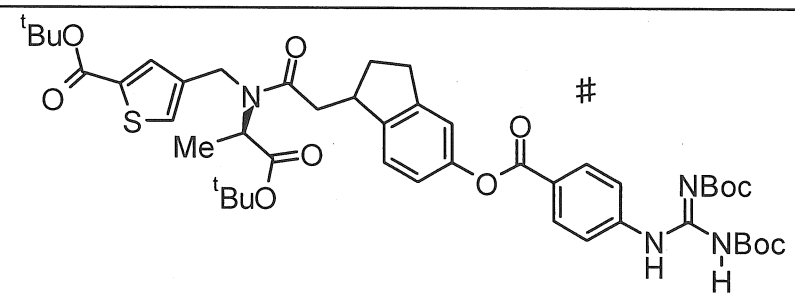
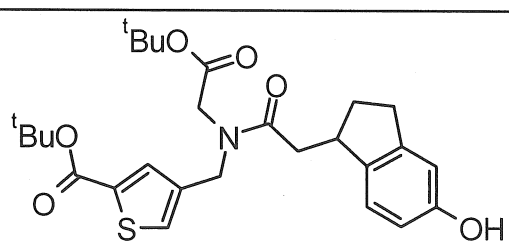
[Bảng 26]

PEX	PSyn	Str	Dữ liệu
115	P6		ESI+: 528 [M+Na] ⁺
116	P3		ESI+: 867
117	P1		APCI/ESI+: 342
118	P17		APCI/ESI+: 512
119	P3		NMR ² : 1,33- 1,65(36H,m), 2,25- 5,09(6H,m), 7,11- 7,98(10H,m), 8,16- 8,26(2H,m), 10,66(1H,brs), 11,63(1H, brs)

[Bảng 27]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
120	P6		ESI+: 376
121	P3		ESI+: 913
122	P6		ESI+: 538 [M+Na] ⁺
123	P3		ESI+: 877
124	P17		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
125	P3		ESI+: 871

[Bảng 28]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
126	P17		ESI+: 520 [M+Na] ⁺
127	P3		ESI+: 859
128	P6		ESI+: 538 [M+Na] ⁺
129	P3		ESI+: 877
130	P6		ESI+: 524 [M+Na] ⁺

[Bảng 29]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
131	P3		ESI+: 863
132	P6		ESI+: 538 [M+Na] ⁺
133	P3		ESI+: 877
134	P6		ESI+: 574 [M+Na] ⁺
135	P3		ESI+: 913
136	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺

[Bảng 30]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
137	P3		ESI+: 871
138	P6		ESI+: 518 [M+Na] ⁺
139	P3		ESI+: 857
140	P17		ESI+: 540 [M+Na] ⁺
141	P3		ESI+: 879

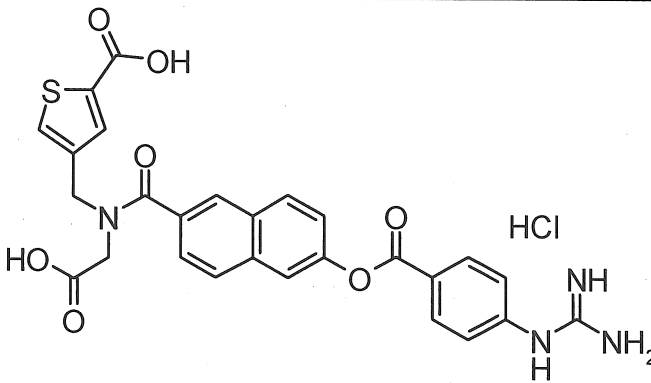
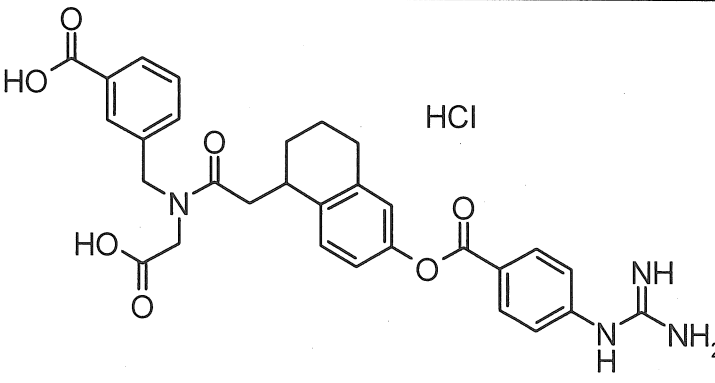
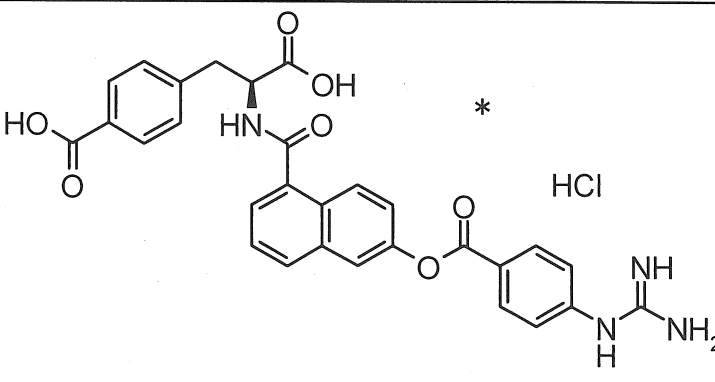
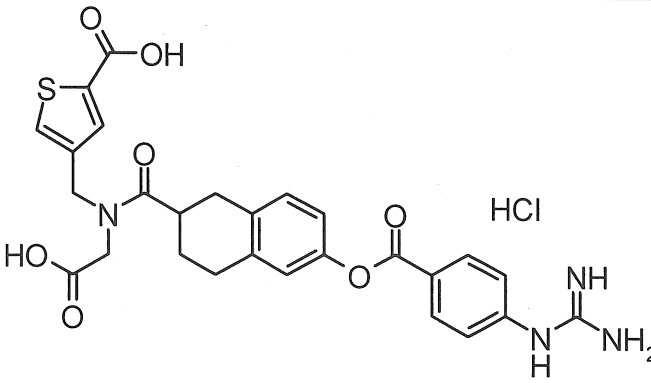
[Bảng 31]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
142	P2		ESI+: 530
143	P3		ESI+: 891
144	P2		ESI+: 534 [M+Na] ⁺
145	P3		ESI+: 873

[Bảng 32]

PEx	PSyn	Str	Dữ liệu
146	P13		ESI+: 534 [M+Na] ⁺
147	P3		ESI+: 895 [M+Na] ⁺

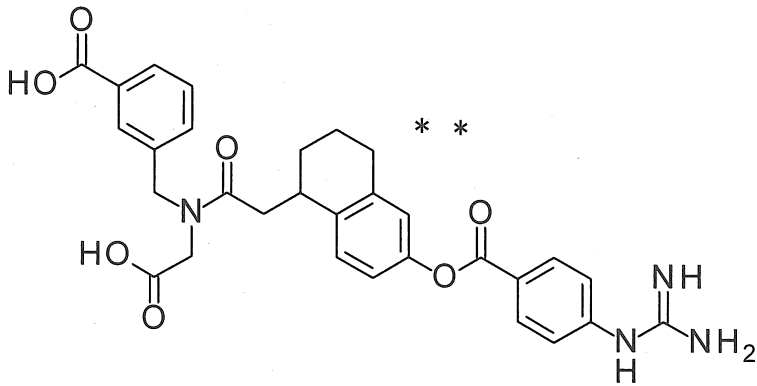
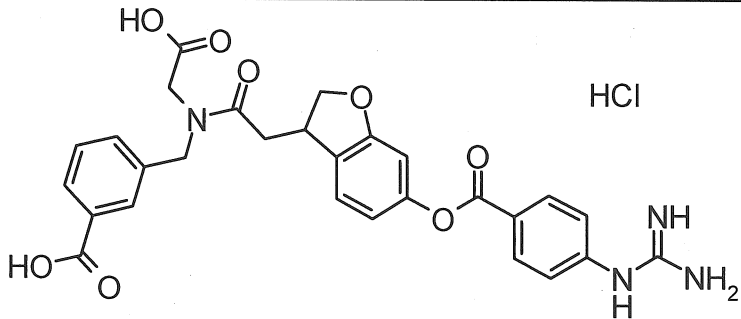
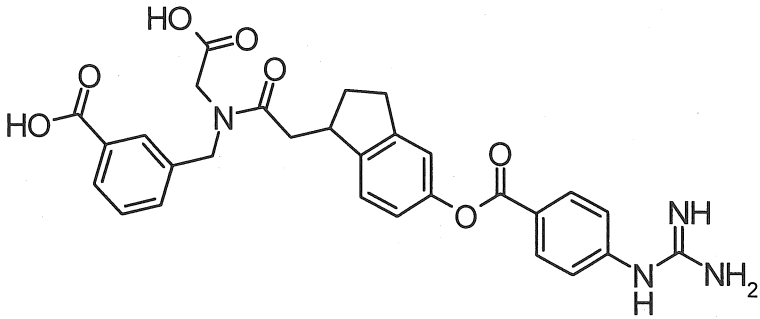
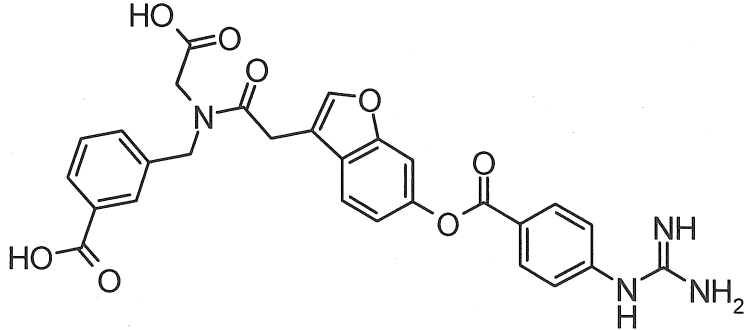
[Bảng 33]

Ví dụ	Str
1	
2	
3	
4	

[Bảng 34]

Ví dụ	Str
5	
6	
7	
8	

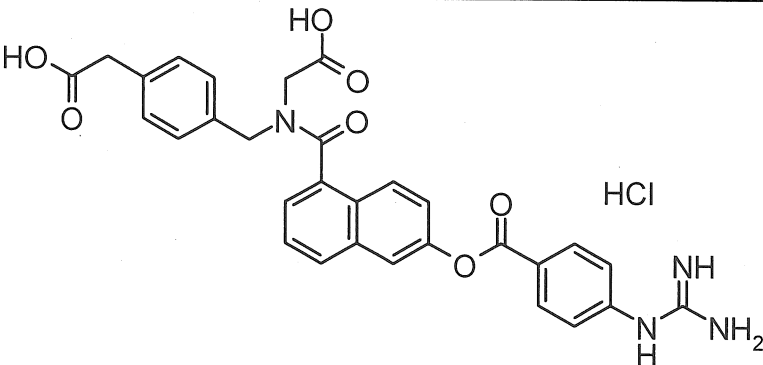
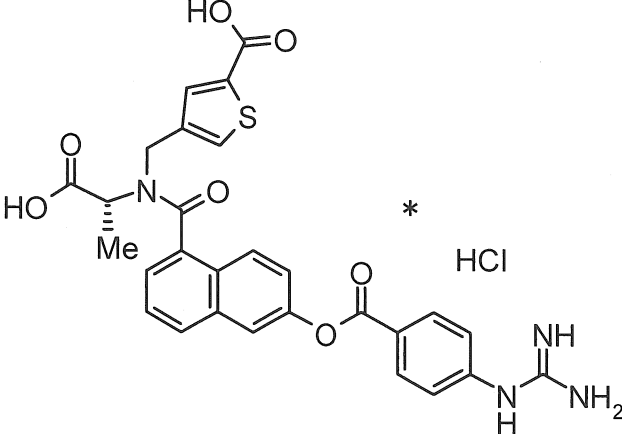
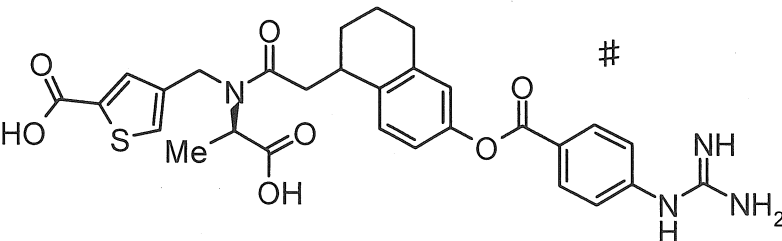
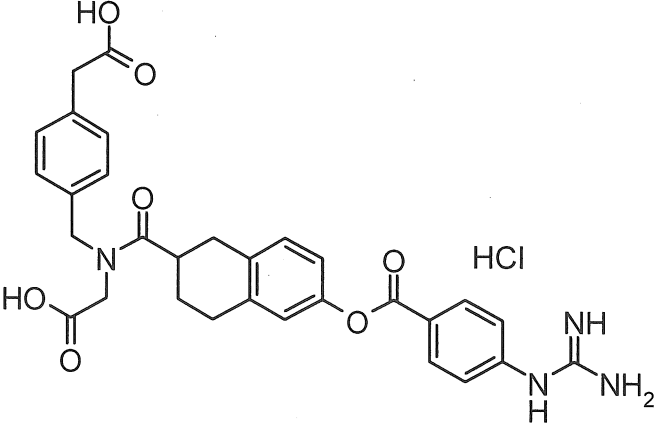
[Bảng 35]

Ví dụ	Str
9	
10	
11	
12	

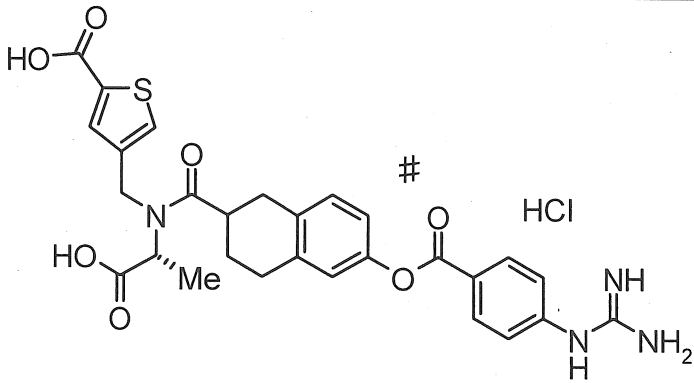
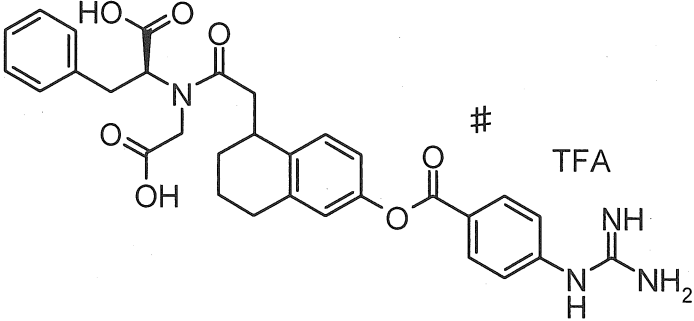
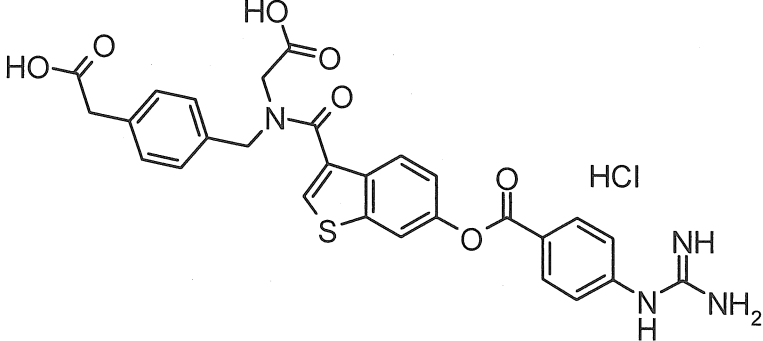
[Bảng 36]

Ví dụ	Str
13	<chem>O=C(O)c1csc(CCN(CCC(=O)O)C(=O)c2c(s)cc(OC(=O)c3ccc(N=C(N)=N)cc3)cc2)c1.Cl</chem>
14	<chem>O=C(O)c1csc(CCN(CCC(=O)O)C(=O)c2c3ccccc3oc2OC(=O)c4ccc(N=C(N)=N)cc4)c1.Cl</chem>
15	<chem>O=C(O)c1csc(CCN(CCC(=O)O)C(=O)c2c3ccccc3oc2OC(=O)c4ccc(N=C(N)=N)cc4)c1.C(F)(F)F</chem>
16	<chem>O=C(O)c1csc(CCN(CCC(=O)O)C(=O)c2c3ccccc3oc2OC(=O)c4ccc(N=C(N)=N)cc4)c1.Cl</chem>

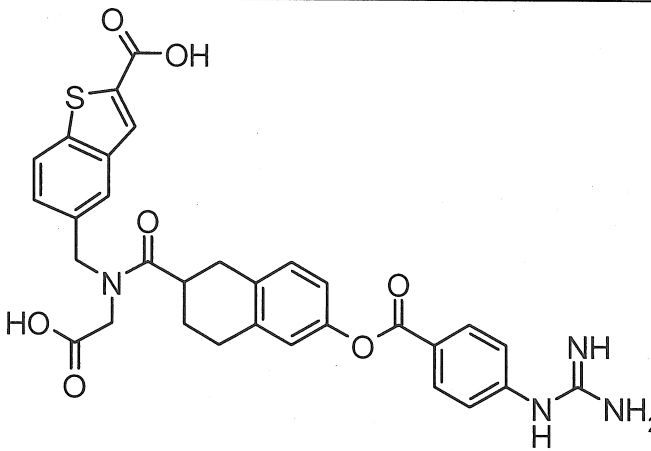
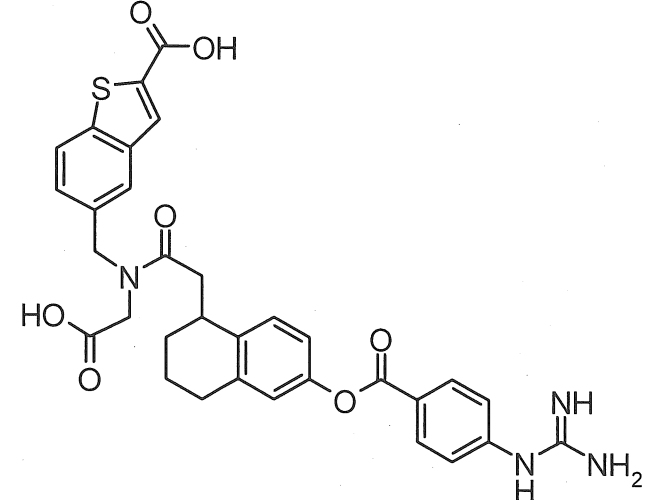
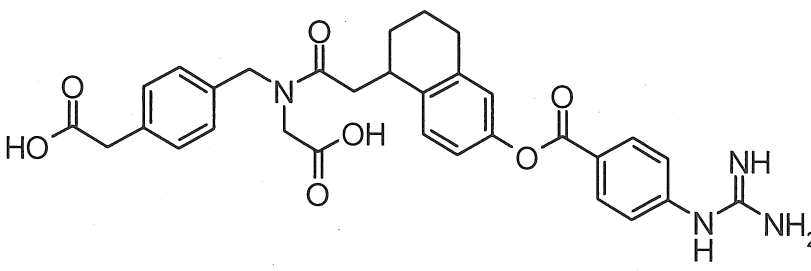
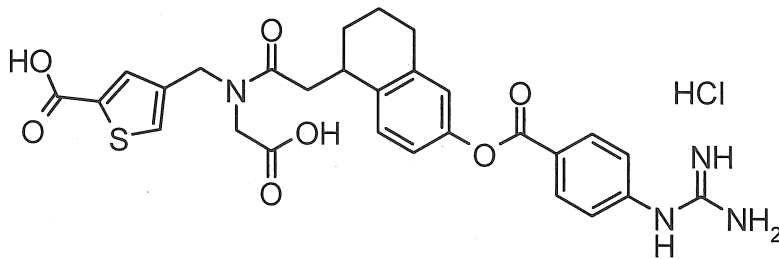
[Bảng 37]

Ví dụ	Str
17	
18	
19	
20	

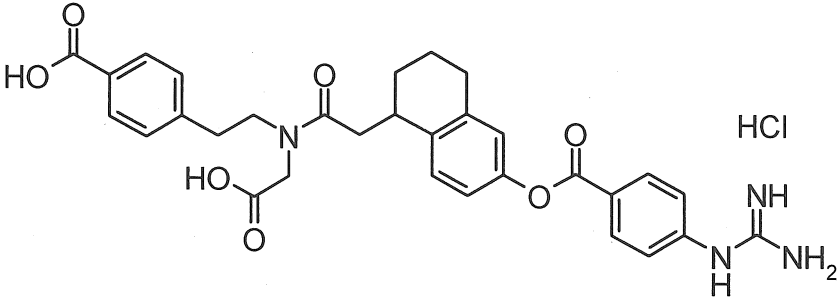
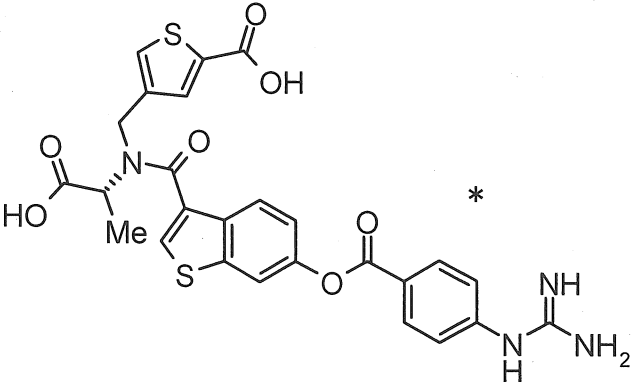
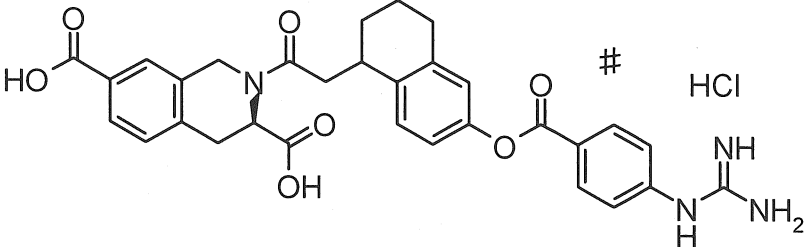
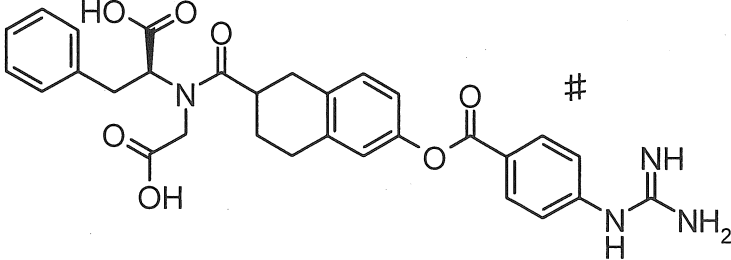
[Bảng 38]

Ví dụ	Str
21	
22	
23	

[Bảng 39]

Ví dụ	Str
24	
25	
26	
27	 HCl

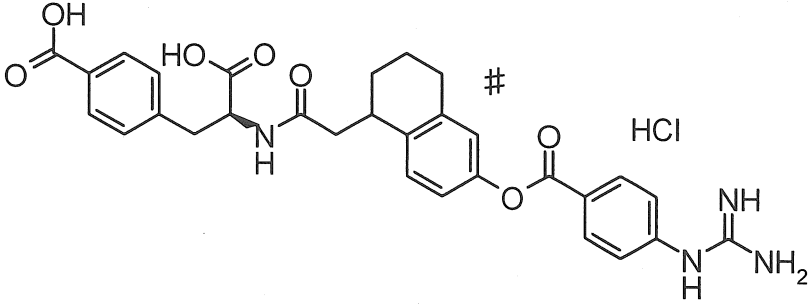
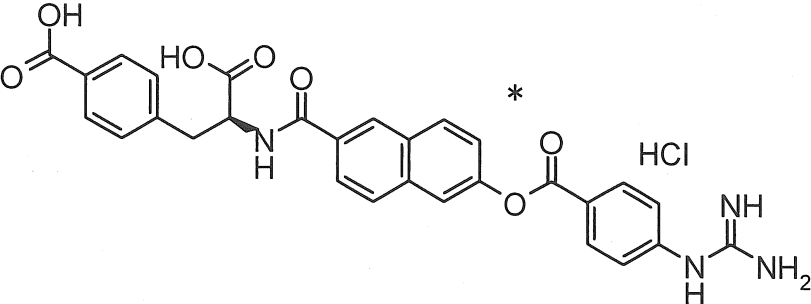
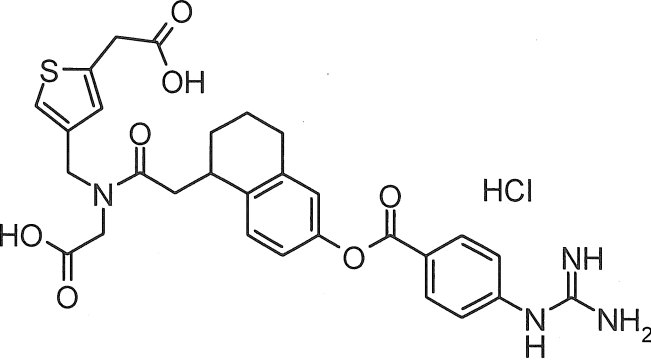
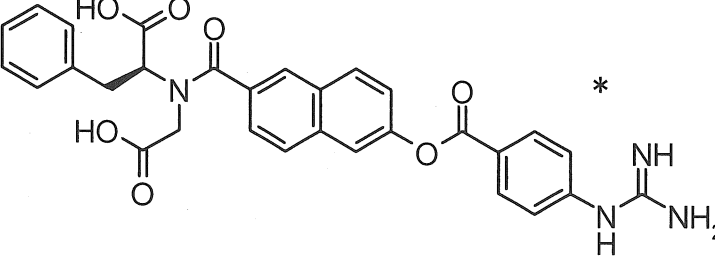
[Bảng 40]

Ví dụ	Str
28	
29	
30	
31	

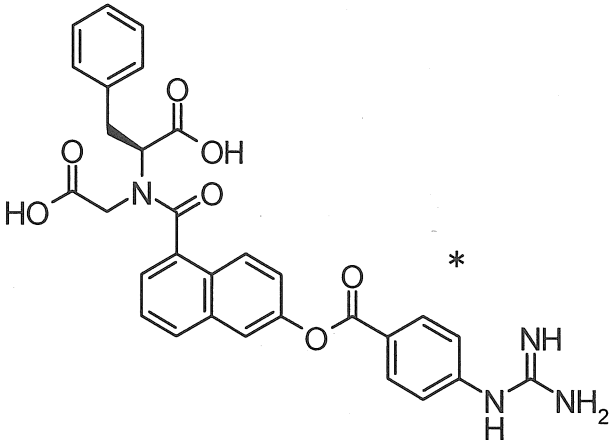
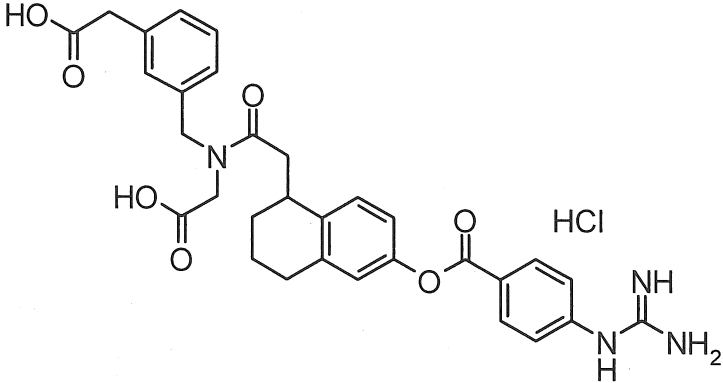
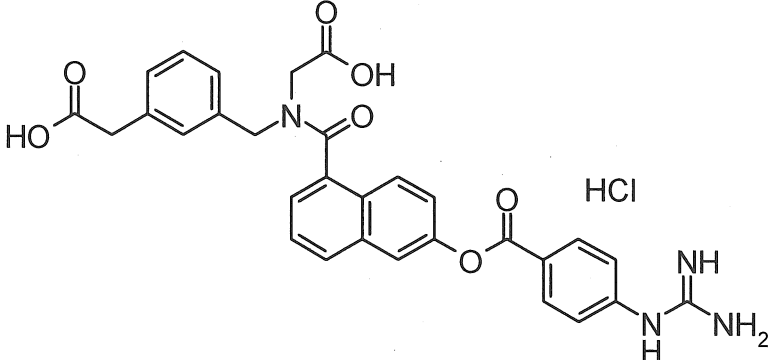
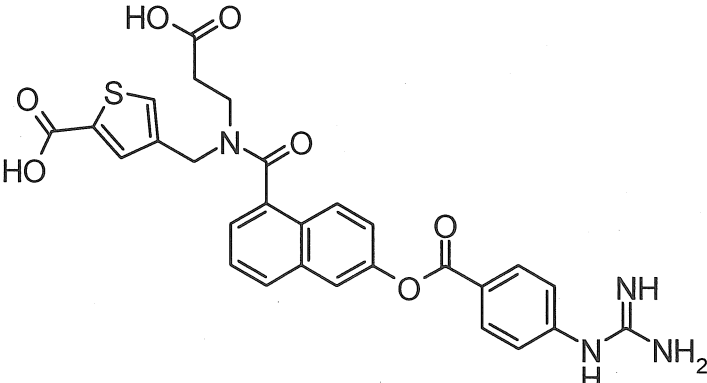
[Bảng 41]

Ví dụ	Str
32	
33	
34	
35	

[Bảng 42]

Ví dụ	Str
36	
37	
38	
39	

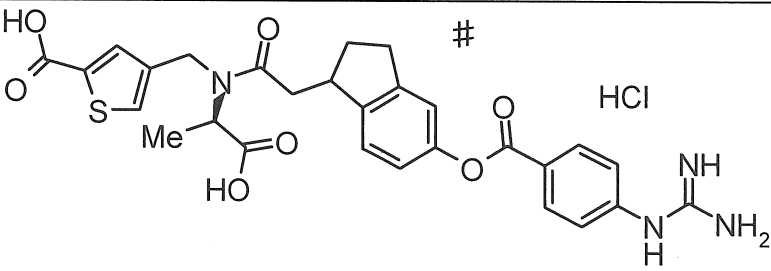
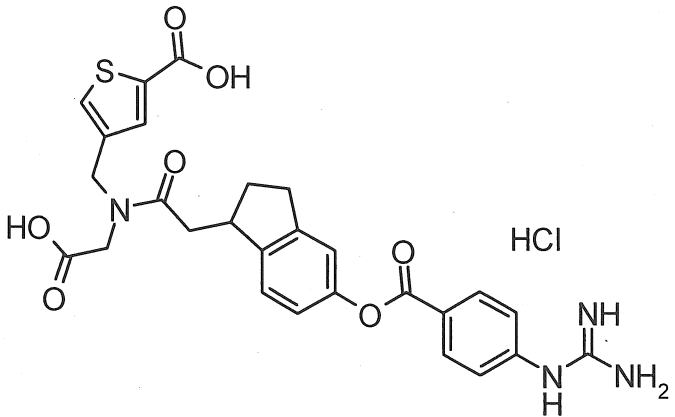
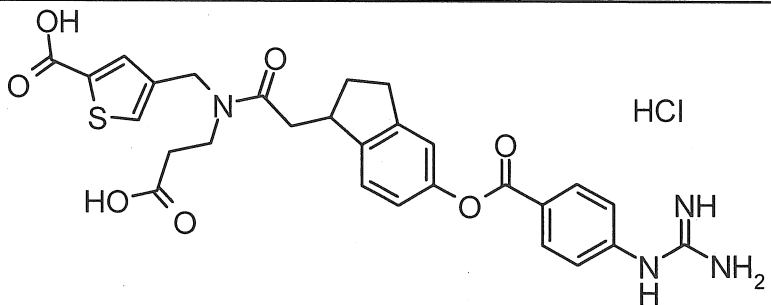
[Bảng 43]

Ví dụ	Str
40	
41	
42	
43	

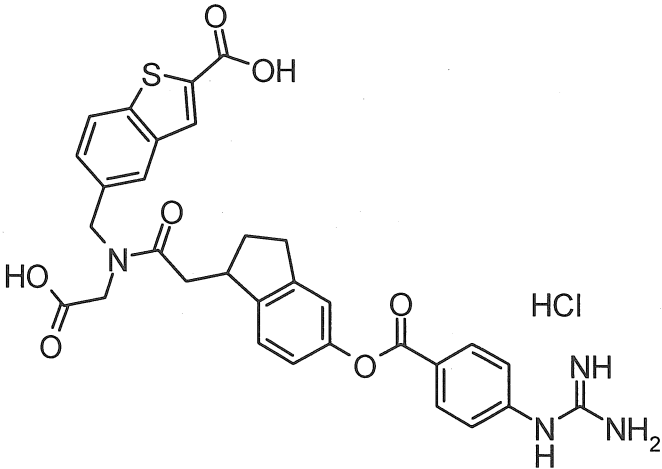
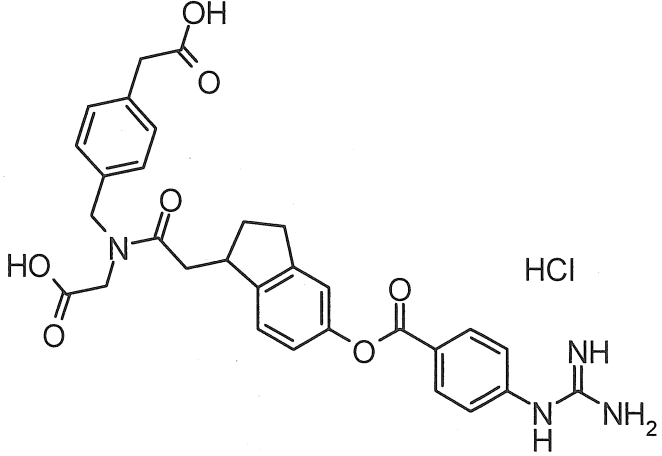
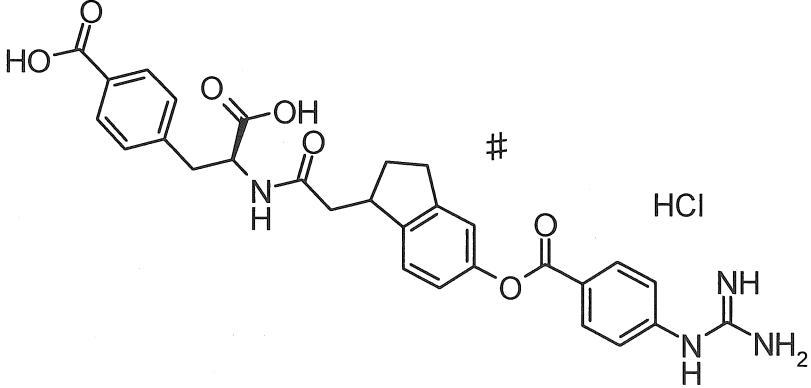
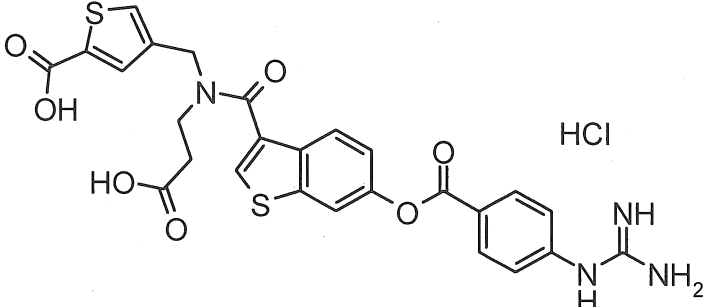
[Bảng 44]

Ví dụ	Str
44	
45	
46	
47	

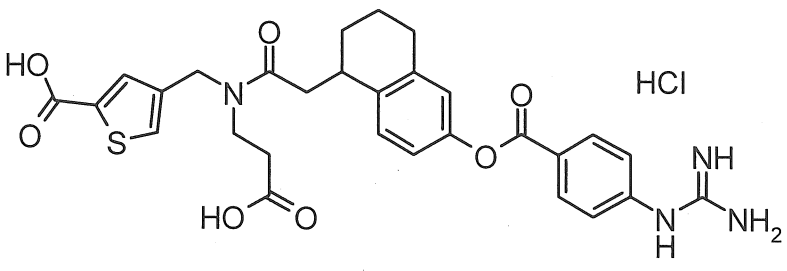
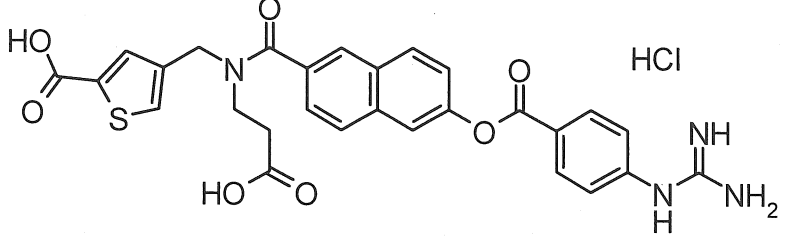
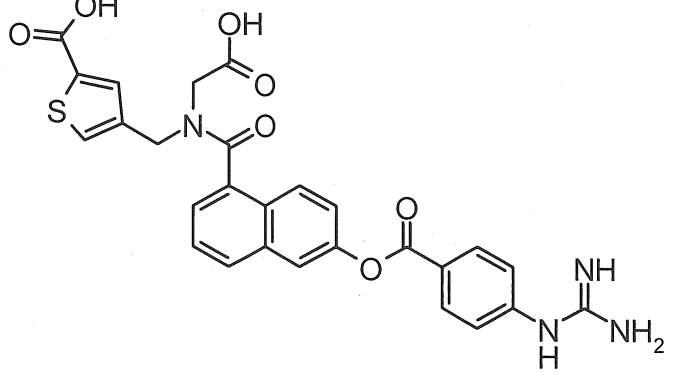
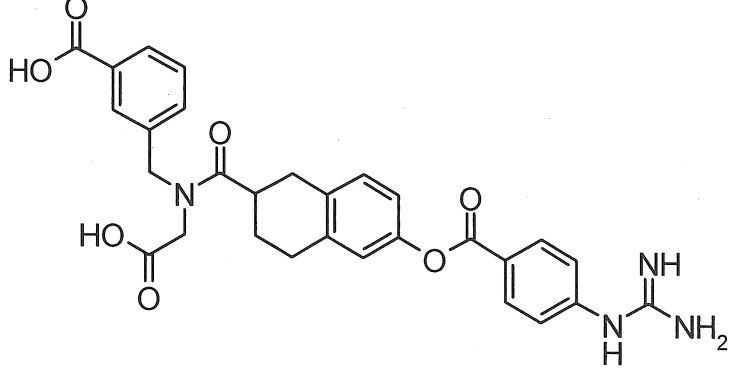
[Bảng 45]

Ví dụ	Str
48	
49	
50	

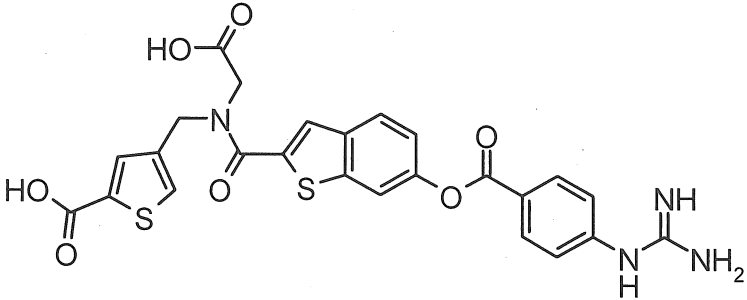
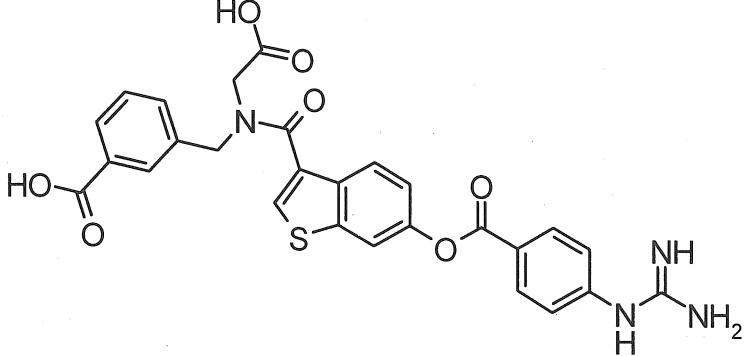
[Bảng 46]

Ví dụ	Str
51	
52	
53	
54	

[Bảng 47]

Ví dụ	Str
55	
56	
57	
58	

[Bảng 48]

Ví dụ	Str
59	
60	

[Bảng 49]

Ví dụ	Syn	Dữ liệu
1	1	ESI+: 547 NMR1: 4,00 (2Hx0,5, brs), 4,13 (2Hx0,5, brs), 4,55 (2Hx0,5, brs), 4,69 (2Hx0,5, brs), 7,43-7,60 (4H, m), 7,70-7,96 (3H, m), 7,82 (4H, brs), 7,98-8,12 (3H, m), 8,19-8,27 (2H, m), 10,20-10,56 (1H, br), 12,50-13,53 (2H, br)
2	2	ESI+: 559 NMR1: 1,50-1,92 (4H, m), 2,57-2,84 (4H, m), 3,28-3,44 (1H, m), 3,93-4,19 (2H, m), 4,57 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,65 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,69-4,82 (1H, m), 6,87-7,00 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J=8,5, 12,4Hz), 7,39-7,57 (4H, m), 7,78-7,94 (6H, m), 8,10-8,17 (2H, m), 10,47 (1H, d, J=3,8Hz), 12,00-13,72 (2H, br)
3	3	ESI+: 541 NMR1: 3,09 (1H, dd, J=11,0, 13,8Hz), 3,27-3,38 (1H, m), 4,75-4,86 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J=2,4, 9,2Hz), 7,42-7,51 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J=7,1, 8,2Hz), 7,83 (4H, brs), 7,86-7,93 (3H, m), 7,95-8,05 (2H, m), 8,19-8,26 (2H, m), 8,93 (1H, d, J=8,3Hz), 10,20-10,81 (1H, br), 12,62-13,16 (2H, br)
4	4	ESI+: 551 NMR1: 1,58-1,99 (2H, m), 2,71-3,15 (5H, m), 3,93-4,09 (2Hx0,5, m), 4,15-4,30 (2Hx0,5, m), 4,50 (2Hx0,5, brs), 4,71 (2Hx0,5, brs), 6,93-7,01 (2H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,59-7,85 (2H, m), 7,78 (4H, brs), 8,10-8,17 (2H, m), 10,32 (1H, brs), 11,77-14,23 (2H, br)
5	5	ESI+: 559 NMR1: 1,48-1,90 (4H, m), 2,55-2,84 (4H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,95-4,21 (2H, m), 4,57 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,65 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,69-4,82 (1H, m), 6,88-7,00 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J=8,5, 12,4Hz), 7,38-7,58 (4H, m), 7,74-7,92 (6H, m), 8,08-8,18 (2H, m), 10,41 (1H, d, J=3,8Hz), 12,10-13,81 (2H, br)
6	6	ESI+: 559 NMR1: 1,50-1,92 (4H, m), 2,55-2,84 (4H, m), 3,34-3,44 (1H, m), 3,93-4,18 (2H, m), 4,57 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,65 (1Hx0,5, d, J=15,1Hz), 4,69-4,82 (1H, m), 6,87-7,00 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J=8,5, 12,2Hz), 7,36-7,56 (4H, m), 7,74-7,91 (6H, m), 8,08-8,17 (2H, m), 10,43 (1H, brs), 12,86 (2H, brs)
7	7	ESI+: 579
8	8	ESI+: 579

[Bảng 50]

Ví dụ	Syn	Dữ liệu
9	9	ESI+: 559 NMR1: 1,50-1,88 (4H, m), 2,53-2,73 (4H, m), 2,90-3,54 (1H, m), 3,55-3,70 (2Hx0,4, m), 3,76-4,07 (2Hx0,6, m), 4,43 (2Hx0,4, d, J=15,2Hz), 4,60-4,90 (2Hx0,6, m), 6,60-6,70 (2Hx0,4, m), 6,80-6,91 (2Hx0,6, m), 7,10-7,28 (1H, m), 7,30-7,52 (4H, m), 7,77-7,88 (2H, m), 8,07 (2H, d, J=8,6Hz), 8,17-8,80 (4H, br), 12,20-13,60 (2H, br)
10	2	ESI+: 547
11	2	ESI+: 545 NMR1: 1,59-1,78 (1H, m), 2,24-2,40 (1H, m), 2,44-2,59 (1H, m), 2,65-2,90 (3H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,70-4,10 (2H, m), 4,50-4,85 (2H, m), 6,77-6,85 (1Hx0,7, m), 6,86-6,93 (1Hx0,3, m), 6,98-7,05 (1H, m), 7,13-7,54 (5H, m), 7,79-7,89 (2H, m), 7,96-8,40 (6H, m), 11,02-13,60 (2H, br)
12	2	ESI+: 545
13	2	ESI+: 553 NMR1: 4,08-4,20 (2H, m), 4,53 (2Hx0,5, brs), 4,72 (2Hx0,5, brs), 7,33-7,43 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,50-8,09 (5H, m), 7,80 (4H, brs), 8,17-8,23 (2H, m), 10,31 (1H, s), 12,62-13,35 (2H, m)
14	2	ESI+: 541
15	2	ESI+: 541 NMR1: 3,53-5,19 (4H, m), 7,37-8,31 (14H, m), 7,83 (4H, brs), 10,33 (1H, s), 12,37-13,46 (2H, br)
16	2	ESI+: 555
17	2	ESI+: 555 NMR1: 3,20-5,04 (6H, m), 7,04-8,30 (14H, m), 7,83 (4H, brs), 10,39 (1H, s), 11,72-13,46 (2H, br)
18	2	ESI+: 561
19	2	ESI+: 579 NMR1: 1,19-1,36 (3H, m), 1,38-1,88 (4H, m), 2,31-2,81 (4H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 4,08-4,86 (3H, m), 6,82-6,98 (2H, m), 7,12-7,30 (1H, m), 7,34-7,59 (4H, m), 7,97-8,40 (2H, m), 8,18 (4H, brs), 11,30-13,63 (2H, br)
20	2	ESI+: 559
21	2	ESI+: 565 NMR1: 1,22-1,41 (3H, m), 1,58-2,02 (2H, m), 2,56-3,12 (5H, m), 4,10-4,97 (3H, m), 6,90-7,04 (2H, m), 7,08-7,24 (1H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,55-7,94 (2H, m), 7,79 (4H, brs), 8,08-8,19 (2H, m), 10,33 (1H, s), 12,15-13,48 (2H, br)
22	2	ESI+: 573

[Bảng 51]

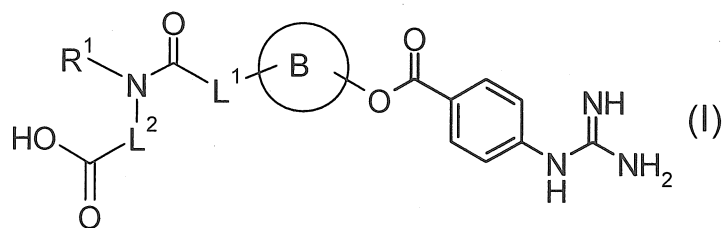
Ví dụ	Syn	Dữ liệu
23	2	ESI+: 561 NMR1:3,49-3,90(4H,m), 4,36(2Hx0,67,brs), 4,76(2Hx0,33,brs), 6,66-7,58(7H,m), 7,70-8,73(9H,m), 11,93-14,29(2H,m)
24	2	ESI+: 601
25	2	ESI+: 615
26	2	ESI+: 573
27	2	ESI+: 565
28	2	ESI+: 573
29	2	ESI+: 567
30	2	ESI+: 571
31	2	ESI+: 559
32	2	ESI+: 603
33	2	ESI+: 597
34	2	ESI+: 597
35	2	ESI+: 545
36	2	ESI+: 559
37	2	ESI+: 541
38	2	ESI+: 579
39	2	ESI+: 555
40	2	ESI+: 555
41	2	ESI+: 573
42	2	ESI+: 555
43	2	ESI+: 561
44	2	ESI+: 601
45	2	ESI+: 565
46	2	ESI+: 559
47	2	ESI+: 547
48	2	ESI+: 565
49	2	ESI+: 551
50	2	ESI+: 565
51	2	ESI+: 601
52	2	ESI+: 559
53	2	ESI+: 545
54	2	ESI+: 567
55	2	ESI+: 579
56	2	ESI+: 561
57	2	ESI+: 547
58	2	ESI+: 545
59	1	ESI+: 553
60	2	ESI+: 547

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có tác dụng ức chế trypsin, và vì vậy, có thể được sử dụng làm chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh thận làm chất thay thế liệu pháp điều trị bằng chế độ ăn nghèo protein, và/hoặc chất để phòng và/hoặc điều trị các bệnh liên quan tới trypsin như viêm tụy mãn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh não gan, và cúm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó:

L^1 là liên kết hoặc -alkylen thấp-,

L^2 là alkylen thấp có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D1,

R^1 là H, hoặc alkyl thấp có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-CO_2H$, hoặc R^1 được kết hợp với nhóm HO_2C-L^2 để tạo thành amino vòng được thế bởi $-CO_2H$, và

Vòng B là naphthalendiyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, benzothiophendiyl, benzofurandiyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofurandiyl,

trong đó Nhóm D1 bao gồm:

(1) halogen,

(2) $-OH$ và $-O$ -alkyl thấp,

(3) $-SH$ và $-S$ -alkyl thấp,

(4) $-S(O)$ -alkyl thấp và $-S(O)_2$ -alkyl thấp,

(5) $-CN$,

(6) $-NO_2$,

(7) $-NH_2$, $-NH$ -(alkyl thấp) và $-N$ (alkyl thấp) $_2$,

(8) $-C(O)$ -alkyl thấp,

(9) aryl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp

có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $\text{-CO}_2\text{H}$, -O-(alkyl thấp) có thể được thế bằng ít nhất một nhóm $\text{-CO}_2\text{H}$, halogen, và $\text{-CO}_2\text{H}$, và

(10) $\text{-C(O)-O-alkyl thấp}$ và $\text{-CO}_2\text{H}$ hoặc tương đương sinh học của nó, và

Nhóm D2 bao gồm:

(1) halogen,

(2) -OH và -O-alkyl thấp ,

(3) -SH và -S-alkyl thấp ,

(4) -S(O)-alkyl thấp và $\text{-S(O)}_2\text{-alkyl thấp}$,

(5) -CN ,

(6) -NO_2 ,

(7) -NH_2 , -NH-(alkyl thấp) , và -N(alkyl thấp)_2 ,

(8) -C(O)-alkyl thấp ,

(9) -C(O)-NH_2 , $\text{-C(O)-NH-(alkyl thấp)}$, và $\text{-C(O)-N(alkyl thấp)}_2$,

(10) $\text{-C(O)-O-alkyl thấp}$ và $\text{-CO}_2\text{H}$ hoặc tương đương sinh học của nó, và

(11) mỗi alkyl thấp và -O-alkyl thấp có thể được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (1) đến (10) ở trên,

trong đó:

aryl dùng để chỉ nhóm vòng hydrocacbon thơm đơn vòng đến ba vòng có 6 đến 14 nguyên tử cacbon,

nhóm dị vòng thơm dùng để chỉ nhóm dị vòng đơn vòng thơm có 5 đến 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S làm nguyên tử cấu tạo vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng thơm được tạo thành bằng cách ngưng tụ dị vòng đơn vòng thơm với vòng benzen hoặc vòng thiophen,

amino vòng là nhóm dị vòng không thơm có nguyên tử nitơ, có tay liên kết

trên nguyên tử nitơ và trong đó nhóm dị vòng không thơm là nhóm dị vòng đơn vòng không thơm có 3 đến 7 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S làm nguyên tử cấu tạo vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng không thơm được tạo thành bằng cách ngưng tụ dị vòng không thơm với vòng benzen, vòng thiophen, hoặc vòng xyclohexan, trong đó một phần của liên kết có thể không bão hòa,

alkyl thấp dùng để chỉ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

alkylen thấp dùng để chỉ nhóm hóa trị hai được tạo thành bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro bất kỳ của alkyl thấp, và

tương đương sinh học của $\text{-CO}_2\text{H}$ bao gồm C(O)-NH-OH , -C(O)-NH-O-alkyl thấp, -C(O)-NH-CN , $\text{-C(O)-NH-S(O)}_2\text{-alkyl}$ thấp, $\text{-C(O)-NH-S(O)}_2\text{-N(alkyl thấp)}_2$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, oxadiazolethionyl, oxathiadiazolyl, thiadiazolonyl, triazolethionyl, và hydroxyisoxazolyl.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:

L^1 là liên kết hoặc C_{1-3} alkylen, và R^1 là H, hoặc alkyl thấp có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị vòng thơm có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $\text{-CO}_2\text{H}$, hoặc R^1 được kết hợp với nhóm $\text{HO}_2\text{C-L}^2$ để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi ít nhất một nhóm $\text{-CO}_2\text{H}$.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2, trong đó L^1 là liên kết hoặc metylen, L^2 là metylen, metylmetylen, etylen, hoặc metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $\text{-CO}_2\text{H}$), R^1 là H, hoặc alkyl thấp có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) aryl có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, ii) nhóm dị

vòng thơm có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ Nhóm D2, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc H, và Vòng B là naphthalendiyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalendiyl, 2,3-dihydroindendiyl, hoặc benzothiophendiyl.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 3, trong đó R^1 là H, hoặc alkyl thấp có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và iii) $-\text{CO}_2\text{H}$.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 4, trong đó Vòng B là naphthalen-1,6-diyl, naphthalen-2,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, hoặc benzothiophen-3,6-diyl.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 5, trong đó L^2 là metylen hoặc metylmetylen, và R^1 là alkyl thấp được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, và ii) thienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$ và alkyl thấp được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc L^2 là metylmetylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$), và R^1 là H.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 6, trong đó L^2 là metylen hoặc metylmetylen, và R^1 là (phenyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -, (phenyl được thế bởi $-\text{CH}_2$ - CO_2H)- CH_2 -, hoặc (thienyl được thế bởi $-\text{CO}_2\text{H}$)- CH_2 -.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2, trong đó:

L^1 là liên kết hoặc metylen, Vòng B là naphthalen-1,6-diyl, naphthalen-2,6-diyl,

1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1,6-diyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,6-diyl, 2,3-dihydroinden-1,5-diyl, benzothiophen-3,6-diyl, benzofuran-3,6-diyl, hoặc 2,3-dihydrobenzofuran-3,6-diyl, và

a) L^2 là C_{1-3} alkylen, và R^1 là alkyl thấp mà được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm i) phenyl có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-CO_2H$ và alkyl thấp được thế bởi $-CO_2H$, và ii) nhóm dị vòng thơm được chọn từ thienyl và benzothienyl được thế bởi ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-CO_2H$ và alkyl thấp được thế bởi $-CO_2H$, và có thể được thế bởi ít nhất một nhóm $-CO_2H$,

b) L^2 là C_{1-3} alkylen được thế bởi (phenyl được thế bởi $-CO_2H$), và R^1 là H, hoặc

c) R^1 được kết hợp với nhóm HO_2C-L^2 để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl được thế bởi hai nhóm $-CO_2H$.

9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

axit 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2-naphthoyl}(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic,

axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

axit 3-{{{(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

axit 3-{{{(1S)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}-4-carboxy-L-phenylalanin,

axit 4-{{[(6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic,

axit 3-{{[(5-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

axit 4-{{[(6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-benzothiophen-3-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic,

axit 3-{{[(6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic,

N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-naphthoyl}-N-[4-(carboxymetyl)benzyl]glyxin,

axit 4-(((6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)[(1R)-1-carboxyetyl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylic,

axit 4-(((6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)[(1R)-1-carboxyetyl]amino}metyl)thiophen-2-carboxylic, hoặc

N-((6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-benzothiophen-3-yl}cacbonyl)-N-[4-(carboxymetyl)benzyl]glyxin.

10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit 3-{{[(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}-axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.

11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit 4-{{[(6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}-cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic.

12. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{5-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl}axetyl)-(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
13. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
14. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
15. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1-benzofuran-3-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
16. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-2-napththoyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
17. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 4-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl}axetyl)(carboxymetyl)amino]metyl}thiophen-2-carboxylic.
18. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 3-{{{6-[(4-carbamimidamidobenzoyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl}cacbonyl)(carboxymetyl)amino]metyl}benzoic.
19. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 9, và tá dược được dụng.