



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



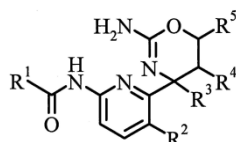
1-0027076

(51)⁷ C07D 413/14; A61P 25/28; A61P 35/00; (13) B
A61K 31/5355; A61P 29/00

- (21) 1-2015-03606 (22) 08/04/2014
(86) PCT/EP2014/056985 08/04/2014 (87) WO2014/166906 16/10/2014
(30) 13163430.5 11/04/2013 EP
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/04/2016 337A
(73) 1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
2. SIENA BIOTECH S.P.A. (IT)
Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena, Italy
(72) HILPERT, Hans (CH); HUMM, Roland (DE); MUSER, Thorsten (DE);
SCHNIDER, Christian (CH); WERMUTH, Roger (CH); WOLTERING, Thomas
(DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ BETA-SECRETASA 1 (BACE1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I,

có hoạt tính ức chế BACE1 và dược phẩm chứa chúng để điều trị bệnh. Các hợp chất hoạt tính của sáng chế là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, ví dụ bệnh Alzheimer.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất flometyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamin có đặc tính ức chế BACE1, quy trình điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này và hợp chất này dùng làm chất có tác dụng trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Alzheimer (AD) là rối loạn thoái hóa thần kinh của hệ thần kinh trung ương và là nguyên nhân hàng đầu gây chứng mất trí nhớ tiến triển ở nhóm người già. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh này là suy giảm trí nhớ, nhận thức, khả năng nhận biết thời gian và vị trí, đánh giá và lập luận và cũng bao gồm các rối loạn cảm xúc nghiêm trọng. Hiện nay chưa có các phương pháp điều trị nào có thể ngăn ngừa căn bệnh này hoặc sự tiến triển bệnh hoặc đẩy lùi một cách ổn định các triệu chứng lâm sàng của nó. AD đã trở thành vấn đề sức khỏe chính ở tất cả các cộng đồng dân số có tuổi thọ trung bình cao và cũng thành gánh nặng kinh tế lớn cho hệ thống y tế của họ.

AD được đặc trưng bởi hai dấu hiệu bệnh lý chính trong hệ thần kinh trung ương (CNS), đó là sự xuất hiện của các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*. 2002 Jul 19; 297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu Rev Cell Biol*. 1994; 10:373-403). Cả hai dấu hiệu bệnh lý này cũng thường quan sát được ở bệnh nhân mắc hội chứng Down (trisomy 21), mà cũng hình thành các triệu chứng tương tự AD khi còn trẻ. Đám rối thần kinh là các dạng kết tụ nội bào của protein tau của vi ống (MAPT). Mảng amyloid xuất hiện trong không gian ngoại bào; các thành phần cơ bản của chúng là A β -peptit. Mảng amyloid là nhóm gồm các mảnh thu được từ quá trình phân giải protein có nguồn gốc từ protein tiền chất β -amyloid (APP) bằng hàng loạt các bước phân cắt để phân giải protein. Một vài dạng của APP đã được xác định, trong đó phổ biến nhất là các protein có độ dài 695, 751 và 770 axit amin. Tất cả chúng đều sản sinh từ một gen đơn lẻ thông qua việc tách intron biệt hóa. A β -peptit có nguồn gốc từ cùng một miền của APP nhưng khác nhau ở đầu tận cùng N và C của

chúng, các gốc chính có độ dài 40 và 42 axit amin. Có một vài loại dấu hiệu nhấn mạnh rằng A β -peptit kết tụ là các phân tử thiết yếu trong quá trình sinh bệnh AD; 1) mảng amyloid hình thành từ A β -peptit là phần luôn luôn có mặt trong bệnh lý AD; 2) A β -peptit gây độc neuron thần kinh; 3) ở bệnh Alzheimer di truyền (FAD), các đột biến trong gen bệnh APP, PSN1, PSN2 dẫn đến việc làm tăng nồng độ A β -peptit và chứng thoái hóa amyloid sớm ở não; 4) chuột nhắt chuyển gen biểu hiện các gen FAD này phát triển bệnh lý có tính tương đồng cao với bệnh ở người. A β -peptit được tạo ra từ APP thông qua hoạt động phân cắt tuần tự của 2 enzym phân giải protein gọi là β - và γ -secretaza. β -Secretaza trước tiên phân cắt trong miền ngoại bào của APP khoảng 28 axit amin bên ngoài miền xuyên màng (TM) để tạo ra đoạn ở đầu tận C của APP chứa miền TM và miền bào tương (CTF β). CTF β là cơ chất cho γ -secretaza mà phân cắt ở một vài vị trí liền kề bên trong TM để sản sinh A β peptit và đoạn bào tương. γ -secretaza là phức hợp của ít nhất 4 protein khác nhau, cấu trúc siêu phân tử xúc tác của nó rất có thể là presenilin protein (PSEN1, PSEN2). β -secretaza (BACE1, Asp2; BACE viết tắt của enzym phân cắt APP vị trí β) là aspartyl proteaza bám vào màng bằng miền xuyên màng (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science*. 1999 Oct 22; 286(5440):735). Nó được biểu hiện trong nhiều mô cơ quan của người nhưng nồng độ của nó đặc biệt cao trong CNS. Việc tách gen BACE1 ở chuột nhắt rõ ràng cho thấy rằng hoạt tính của nó là cần thiết đối với quá trình xử lý APP mà dẫn đến việc tạo ra A β -peptit, khi không có BACE1 thì không có A β -peptit nào được tạo ra (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat Neurosci*. 2001 Mar; 4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum Mol Genet*. 2001 Jun 1; 10(12):1317-24). Chuột nhắt được thiết kế di truyền để biểu hiện gen APP người và tạo ra các mảng amyloid rộng và các bệnh lý tương tự bệnh Alzheimer khi lão hóa không diễn ra như vậy khi hoạt tính β -secretaza được làm giảm do sự tách gen đối với một trong các alen BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. *J Biol Chem*. 2007 Sep 7; 282(36):26326). Do đó, các chất ức chế hoạt tính BACE1 có thể là các tác nhân hữu ích để can thiệp điều trị bệnh Alzheimer (AD).

Hơn thế nữa, sự hình thành, hoặc sự hình thành và lắng đọng, của các peptit β -amyloid trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (chẳng hạn, não) bị ức chế bởi các hợp chất theo sáng chế, tức là ức chế sự sản sinh A β từ APP hoặc đoạn APP.

Ngoài ra, các chất ức chế BACE1 có thể được sử dụng để điều trị các bệnh sau: IBM (bệnh viêm cơ thể vùi) (Vattemi G. *et al.*, *Lancet*. 2001 Dec 8; 358(9297):1962-4), hội chứng Down (Barbiero L. *et al.*, *Exp Neurol*. 2003 Aug; 182(2):335-45), bệnh Wilson (Sugimoto I. *et al.*, *J Biol Chem*. 2007 Nov 30; 282(48):34896-903), bệnh Whipple (Desnues B. *et al.*, *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Feb; 13(2):170-8), SpinoCerebellar Ataxia 1 and SpinoCerebellar Ataxia 7 (Gatchel J.R. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Jan 29; 105(4):1291-6), bệnh viêm da cơ (Greenberg S.A. *et al.*, *Ann Neurol*. 2005 May; 57(5):664-78 và Greenberg S.A. *et al.*, *Neurol* 2005 May; 57(5):664-78), sacom Kaposi (Lagos D. *et al.*, *Blood*, 2007 Feb 15; 109(4):1550-8), u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (glioblastoma multiforme) (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), viêm khớp dạng thấp (Ungethuen U. *et al.*, GSE2053), xơ cứng cột bên teo cơ (Koistinen H. *et al.*, *Muscle Nerve*. 2006 Oct; 34(4):444-50 and Li Q.X. *et al.*, *Aging Cell*. 2006 Apr; 5(2):153-65), bệnh Huntington (Kim Y.J. *et al.*, *Neurobiol Dis*. 2006 May; 22(2):346-56. Epub 2006 Jan 19 and Hodges A. *et al.*, *Hum Mol Genet*. 2006 Mar 15; 15(6):965-77. Epub 2006 Feb 8), đa u tủy (Kihara Y. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 22; 106(51):21807-12), u hắc sắc tố ác tính (Talantov D. *et al.*, *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 15; 11(20):7234-42), hội chứng Sjogren (Basset C. *et al.*, *Scand J Immunol*. 2000 Mar; 51(3):307-11), bệnh luput ban đỏ (Grewal P.K. *et al.*, *Mol Cell Biol*. 2006, Jul; 26(13):4970-81), viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, ung thư vú (Hedlund M. *et al.*, *Cancer Res*. 2008 Jan 15; 68(2):388-94 và Kondoh K. *et al.*, *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Mar; 78(1):37-44), bệnh dạ dày - ruột (Hoffmeister A. *et al.*, *JOP*. 2009 Sep 4; 10(5):501-6), bệnh tự miễn/viêm (Woodard-Grice A.V. *et al.*, *J Biol Chem*. 2008 Sep 26; 283(39):26364-73. Epub 2008 Jul 23), viêm khớp dạng thấp (Toegel S. *et al.*, *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Feb; 18(2):240-8. Epub 2009 Sep 22), phản ứng viêm (Lichtenthaler S.F. *et al.*, *J Biol Chem*. 2003 Dec 5; 278(49):48713-9. Epub 2003 Sep 24), huyết khối động mạch (Merten M. *et al.*, *Z Kardiol*. 2004 Nov; 93(11):855-63), bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ (Maugeri N. *et al.*, *Srp Arh Celok*

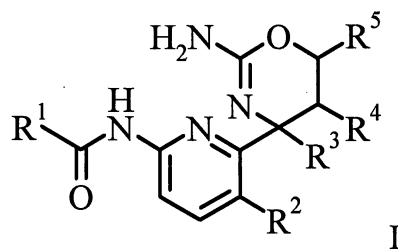
Lek. 2010 Jan; 138 Suppl 1:50-2) và bệnh Graves (Kiljański J. *et al*, Thyroid. 2005 Jul; 15(7):645-52).

WO2013027188 mô tả hợp chất 2-amino-4-(pyridin-2-yl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin và việc sử dụng chúng làm chất ức chế BACE-1 và/hoặc BACE- 2, EP2511268 và WO012147763 mô tả hợp chất oxazin làm chất ức chế BACE1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề cập đến hợp chất flometyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamin có đặc tính ức chế BACE1, quy trình điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này và hợp chất này dùng làm chất có tác dụng trị liệu.

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó các phần tử thế và các biến thể là như được mô tả dưới đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, hoặc muối được dụng của nó, quy trình điều chế, dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình bào chế dược phẩm, dùng để kiểm soát hoặc phòng ngừa bệnh như bệnh Alzheimer. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (glioblastoma multiforma), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đau tủy, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, SpinoCerebellar Ataxia 1, SpinoCerebellar Ataxia 7, bệnh Whipple và bệnh Wilson. Hợp chất có công thức I có tính chất dược lý được cải thiện.

Các hợp chất của sáng chế có tác dụng ức chế Asp2 (β -secretaza, BACE1 hoặc Memapsin-2) và do đó có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và rối

loạn được đặc trưng bởi mức tăng của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác, cụ thể là bệnh Alzheimer.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) nêu trên và chất mang được dụng và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I và các muối được dụng của nó, quy trình điều chế các hợp này, được phẩm chứa nó và quy trình bào chế được phẩm, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và các rối loạn có liên quan đến sự ức chế BACE1, như bệnh Alzheimer. Ngoài ra, sự hình thành, hoặc sự hình thành và lắng đọng, của các mảng β -amyloid trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (chẳng hạn, não) được ức chế bởi các hợp chất theo sáng chế bằng cách ức chế sự sản sinh A β từ APP hoặc đoạn APP.

Các định nghĩa về các thuật ngữ chung dưới đây được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này áp dụng bất kể khi các thuật ngữ này xuất hiện riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong đơn này, bao gồm bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, có các định nghĩa được đưa ra dưới đây. Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, từ số ít bao gồm cả số nhiều trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocarbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhìn chung nhóm alkyl bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl (i-propyl), n-butyl, i-butyl (isobutyl), 2-butyl (sec-butyl), t-butyl (*tert*-butyl), isopentyl, 2-ethyl-propyl (2-methyl-propyl), 1,2-dimethyl-propyl và nhóm tương tự. Cụ thể, "C₁₋₆-alkyl" là "C₁₋₃-alkyl". Các nhóm cụ thể là methyl và ethyl. Đặc biệt nhất là methyl.

Thuật ngữ "halogen-C₁₋₆-alkyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, cụ thể là 1 đến 5 nguyên tử halogen, cụ thể hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Halogen cụ thể là flo. Cụ thể, "halogen-C₁₋₆-alkyl" là flo-C₁₋₆-alkyl

và “halogen- C_{1-3} -alkyl” cụ thể là flo- C_{1-3} -alkyl. Các ví dụ là triflometyl, diflometyl, flometyl và nhóm tương tự. Nhóm cụ thể là diflometyl và triflometyl.

Thuật ngữ “xyano- C_{1-6} -alkyl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-6} -alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm xyano, cụ thể là 1 nhóm xyano. Các ví dụ là xyanometyl, xyanoetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “ C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-6} -alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} -alkoxy, như được xác định trong bản mô tả, cụ thể là C_{1-6} -alkoxy. Cụ thể “ C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl” là metoxy- C_{1-6} -alkyl. Các ví dụ là metoxymetyl, metoxyetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyano”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $N\equiv C-(NC-)$.

Thuật ngữ “halogen”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nguyên tử clo (Cl), iot (I), flo (F) và brom (Br). Cụ thể “halogen” là Cl và F. Nhóm cụ thể là F.

Thuật ngữ “heteroaryl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm vòng đơn có 4 đến 8 cạnh, cụ thể là 5 đến 8, hoặc nhiều vòng ngưng tụ bao gồm 6 đến 14, cụ thể là 6 đến 10 nguyên tử trong vòng và chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn riêng rẽ từ N, O và S, cụ thể là 1N hoặc 2N, trong nhóm đó ít nhất một vòng dị vòng là thơm. Các ví dụ về “heteroaryl” bao gồm benzofuryl, benzoimidazolyl, 1H-benzoimidazolyl, benzooxazinyl, benzoxazolyl, benzothiazinyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, furyl, imidazolyl, indazolyl, 1H-indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl (pyrazyl), 1H-pyrazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl và nhóm tương tự. Cụ thể, “heteroaryl” là pyridinyl, pyrazinyl và 1H-pyrazolyl, cũng như oxazolyl và 1H-pyrazolyl. Cụ thể “heteroaryl” là pyridin-2-yl và pyrazin-2-yl, và 1H-pyrazol-3-yl.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc -O-C₁₋₆-alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhóm alkyl thường bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metoxy (OMe, MeO), etoxy (OEt), propoxy, isopropoxy (i-propoxy), n-butoxy, i-butoxy (isobutoxy), 2-butoxy (sec-butoxy), t-butoxy (*tert*-butoxy), isopentyloxy (i-pentyloxy) và nhóm tương tự. Cụ thể, "C₁₋₆-alkoxy" là các nhóm có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ "halogen-C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkoxy như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, cụ thể là nguyên tử flo. Cụ thể là "halogen-C₁₋₆-alkoxy" là flo-C₁₋₆-alkoxy. Cụ thể "halogen-C₁₋₆-alkoxy" là triflometoxy.

Thuật ngữ "C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkoxy như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều C₂₋₆-alkynyl như được xác định trong bản mô tả, cụ thể là C₂₋₆-alkynyl.

Thuật ngữ "C₂₋₆-alkynyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một, có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, cụ thể là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm một, hai hoặc ba liên kết ba. Các ví dụ về C₂₋₆-alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, và n-butylnyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hệ vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng thơm hóa trị một bao gồm từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về gốc aryl bao gồm phenyl và naphtyl. Cụ thể, "aryl" là phenyl.

Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của người và động vật. Các ví dụ về các muối thích hợp với các axit vô cơ hoặc hữu cơ là, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit clohydric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit metan-sulfonic, axit nitric, axit phosphoric, axit p-toluensulphonic, axit succinic, axit sulfuric (axit sulphuric), axit tartaric, axit trifloaxetic và các axit tương tự. Các axit cụ thể là axit formic, axit trifloaxetic và axit clohydric. Các axit đặc trưng là axit clohydric, axit trifloaxetic và axit fumaric.

Các thuật ngữ “chất mang được dụng” và “chất phụ trợ được dụng” dùng để chỉ các chất mang và các chất phụ trợ như các chất pha loãng hoặc các tá dược tương thích với các thành phần khác của chế phẩm.

Thuật ngữ "dược phẩm" bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với lượng hoặc tỷ lệ định trước, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ việc kết hợp các thành phần cụ thể với lượng cụ thể. Cụ thể là, bao gồm sản phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, và chất mang tùy ý chứa các thành phần trợ, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp, tạo phức hoặc kết tụ của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ các loại phản ứng hoặc tương tác khác của một hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ hợp chất mà cạnh tranh, làm giảm hoặc ngăn ngừa sự liên kết của phối tử cụ thể với phối tử cụ thể hoặc làm giảm hoặc ngăn ngừa sự ức chế chức năng của protein cụ thể.

Thuật ngữ “nồng độ ức chế bán tối đa” (IC_{50}) chỉ nồng độ của hợp chất cụ thể cần để đạt được sự ức chế 50% của quá trình sinh học in vitro. Các giá trị IC_{50} có thể được chuyển đổi theo loga thành các giá trị pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện tính hiệu nghiệm theo hàm mũ lớn hơn. Các giá trị IC_{50} không phải là giá trị tuyệt đối mà phụ thuộc vào các điều kiện thử nghiệm, chẳng hạn, nồng độ được sử dụng. Giá trị IC_{50} có thể được chuyển đổi thành hằng số ức chế tuyệt đối (K_i) bằng cách sử dụng phương trình Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Thuật ngữ “hằng số ức chế” (K_i) biểu thị ái lực liên kết tuyệt đối của chất ức chế cụ thể với thụ thể. Nó được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh và bằng nồng độ mà ở đó chất ức chế cụ thể chiếm 50% các thụ thể nếu không có phối tử cạnh tranh (chẳng hạn, phối tử phóng xạ) là có mặt. Các giá trị K_i có thể được chuyển đổi theo loga thành các giá trị pK_i ($-\log K_i$), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện tính hiệu nghiệm theo hàm mũ lớn hơn.

“Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được sử dụng cho đối tượng cần điều trị tình trạng bệnh lý, là đủ để tác động đến việc điều trị tình trạng bệnh lý này. “Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” này sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh cần được điều trị, mức độ nghiêm trọng

của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường dùng và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ theo dõi hoặc bác sĩ thú y và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “như được xác định trong bản mô tả” và “như được mô tả trong bản mô tả” khi đề cập đến biến kết hợp bằng cách viện dẫn định nghĩa rộng của biến này cũng như các định nghĩa cụ thể, cụ thể hơn và cụ thể nhất, nếu có.

Các thuật ngữ “xử lý”, “tiếp xúc” và “phản ứng” khi đề cập đến phản ứng hóa học có nghĩa là thêm hoặc trộn hai hoặc nhiều chất phản ứng trong các điều kiện thích hợp để tạo ra sản phẩm đã nêu và/hoặc sản phẩm mong muốn. Cần hiểu rằng phản ứng mà tạo ra sản phẩm đã nêu và/hoặc mong muốn có thể không cần tạo ra một cách trực tiếp từ sự kết hợp của hai chất phản ứng mà được thêm ban đầu, tức là, có thể có một hoặc nhiều chất trung gian được tạo ra trong hỗn hợp mà cuối cùng tạo ra sản phẩm đã định và/hoặc mong muốn.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” dùng để chỉ nhóm mà cản trở theo cách chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được diễn ra một cách chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ còn lại theo nghĩa thông thường liên quan đến nó trong ngành hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” (trong bản mô tả còn được gọi là X) là các nhóm được dùng để bảo vệ nhóm amino và bao gồm benzyl, benzyloxycarbonyl (carbobenzyloxy, CBZ), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), p-metoxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (BOC), và trifloaxetyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, và T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. Thuật ngữ “nhóm amino được bảo vệ” đề cập đến nhóm amino được thế bằng nhóm bảo vệ amino. Các nhóm bảo vệ amino cụ thể là nhóm *tert*-butoxycarbonyl và dimetoxymethyl.

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” chỉ nhóm có nghĩa thông thường liên quan đến nó trong ngành hóa học tổng hợp hữu cơ, tức là nguyên tử hoặc nhóm có thể dịch chuyển

trong các điều kiện phản ứng thế. Các ví dụ về nhóm rời chuyển bao gồm nguyên tử halogen, cụ thể là bromo, alkan- hoặc arylensulfonyloxy, như metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, thiometyl, benzensulfonyloxy, tosyloxy, dihalophosphinoyloxy, benzyloxy được thế tùy ý, isopropyloxy, và axyloxy.

Thuật ngữ “thơm” dùng để chỉ khái niệm thơm thông thường như được xác định trong tài liệu chuyên ngành, cụ thể là trong: IUPAC- Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

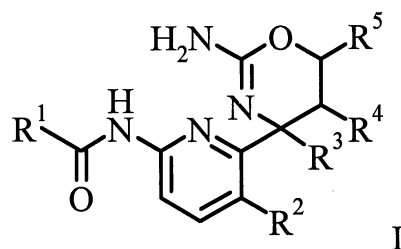
Thuật ngữ “tá dược được dụng” chỉ thành phần bất kỳ không có tác dụng điều trị bệnh và không độc như chất gây rã, chất liên kết, chất độn, dung môi, chất đệm, các chất đẳng trương, các chất làm ổn định, các chất chống oxi hóa, các chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm trơn được dùng trong quy trình bào chế sản phẩm thuốc.

Bất cứ khi nào có mặt nguyên tử cacbon không đối xứng trong cấu trúc hóa học, cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể liên quan đến nguyên tử cacbon không đối xứng được bao gồm bởi cấu trúc này ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết cũng như hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên.

Tất cả các phương án riêng lẻ có thể được kết hợp.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-

alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,

iii) heteroaryl, và

iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

i) hydro,

ii) C₁₋₆-alkyl, và

iii) halogen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

i) C₁₋₆-alkyl, và

ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

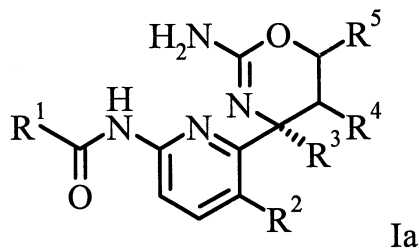
i) halogen, và

ii) hydro,

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl;

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) hydro,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) halogen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C₁₋₆-alkyl, và
- ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

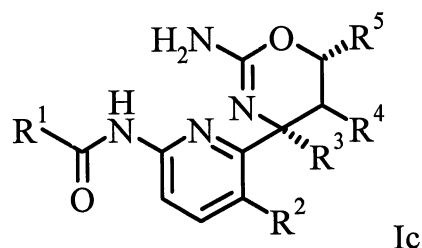
R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) halogen, và
- ii) hydro,

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl;

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) hydro,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) halogen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C₁₋₆-alkyl, và
- ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

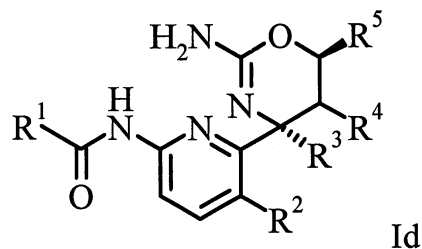
R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) halogen, và
- ii) hydro,

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl;

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Id:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm

- i) hydro,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) halogen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) C₁₋₆-alkyl, và
- ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

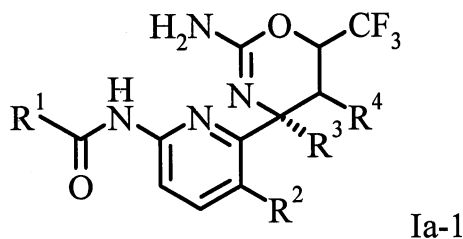
R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) halogen, và
- ii) hydro,

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl;

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ amino, xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl; và

R³ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) C₁₋₆-alkyl, và
- ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm

- i) halogen, và
- ii) hydro,

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

R¹ là heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, và C₁₋₆-alkyl;

R² là hydro;

R³ là C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm

i) halogen, và

ii) hydro, và

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó:

R¹ là heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, và C₁₋₆-alkyl;

R² là hydro;

R³ là C₁₋₆-alkyl;

R⁴ là hydro; và

R⁵ là halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ amino và xyano.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là heteroaryl được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy và C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là pyridinyl, 1H-pyrazolyl hoặc pyrazinyl, mỗi nhóm được thế bằng 1-2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy và C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là 3,5-diclo-pyridinyl, 3-clo-5-xyano-pyridinyl, 3-clo-5-triflometyl-pyridinyl, 4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazolyl, 5-(diflometyl)-pyrazinyl, 5-

(flometoxy)pyridinyl, 5-xyano-3-metyl-pyridinyl, 5-xyano-pyridinyl, 5-metoxypyrazinyl hoặc 5-metoxypyridinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó bất kể khi nào R^1 là heteroaryl thì hợp chất này là pyridinyl, 1H-pyrazolyl hoặc pyrazinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó bất kể khi nào R^1 là heteroaryl thì hợp chất này là pyridinyl hoặc pyrazinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó bất kể khi nào R^1 là heteroaryl thì hợp chất này là pyridinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^1 là 5-xyano-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó bất kể khi nào R^1 là heteroaryl thì hợp chất này là pyrazinyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó bất kể khi nào R^1 là heteroaryl thì hợp chất này là 3-amino-pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^2 là halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^2 là F.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là metyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là F.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R⁴ là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R⁵ là flo-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, trong đó R⁵ là triflometyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(6-((4R,5R,6R)-2-amino-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit,

N-(6-((4R,5R,6S)-2-amino-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3-clo-5-xyanopicolinamit,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3-clo-5-(triflometyl)picolinamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyano-3-metylpicolinamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-metoxypicolinamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat,

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3,5-diclopicolinamit 2,2,2-trifloaxetat,

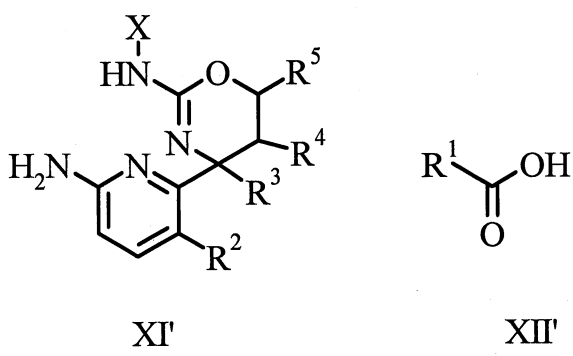
N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-(flometoxy)picolinamit 2,2,2-trifloaxetat, và

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-clopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit,

hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, hợp chất này là N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định ở đây, quy trình này bao gồm việc cho hợp chất có công thức XI' phản ứng với hợp chất có công thức XII' để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 là như được xác định ở đây và X là nhóm bảo vệ amino.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, bất kể được điều chế bằng quy trình như được xác định ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng làm chất có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng làm chất ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng làm chất có tác dụng trị liệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc rối loạn được đặc trưng bởi mức tăng β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid tăng và các thể lắng đọng khác hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng làm chất có tác dụng trị liệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng làm chất có tác dụng trị liệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày-ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sarcom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, SpinoCerebellar Ataxia 1, SpinoCerebellar Ataxia 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây và chất mang được dùng và/hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để sử dụng để ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị bệnh và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc rối loạn được đặc trưng bởi mức tăng của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ

cứng cột bên teo cơ (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày-ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, SpinoCerebellar Ataxia 1, SpinoCerebellar Ataxia 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để sử dụng để ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và rối loạn được đặc trưng bởi mức tăng của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây để dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày-ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, SpinoCerebellar Ataxia 1, SpinoCerebellar Ataxia 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để sử dụng để ức chế hoạt tính BACE1, cụ thể là để điều trị bệnh và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc rối

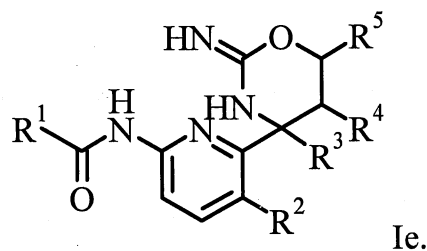
loạn được đặc trưng bởi mức tăng của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác hoặc bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây cho người hoặc động vật.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây cho người hoặc động vật.

Theo một phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày-ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, SpinoCerebellar Ataxia 1, SpinoCerebellar Ataxia 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson, phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây cho người hoặc động vật.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân quang học, tức là các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng và/hoặc các chất tautome cũng như các solvat của chúng của các hợp chất có công thức I.

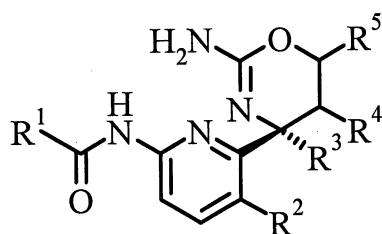
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các hợp chất có công thức I có thể tồn tại dưới dạng tautome:



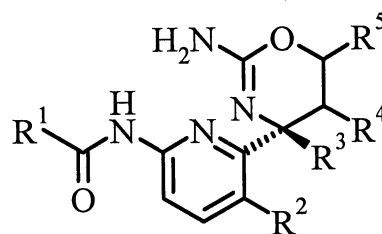
Tất cả các dạng tautome được bao gồm trong sáng chế.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể tồn tại dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân

đối ảnh đơn, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Các tâm không đối xứng khác có thể có mặt phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thế khác nhau trên phân tử. Mỗi tâm không đối xứng một cách độc lập sẽ tạo ra hai chất đồng phân quang học và được dự định rằng tất cả các dạng đồng phân quang học có thể có và các dạng đồng phân không đối quang trong hỗn hợp và dưới dạng hợp chất tinh khiết hoặc được tinh chế một phần được bao gồm trong sáng chế này. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này. Quá trình tổng hợp độc lập các chất đồng phân không đối quang này hoặc tách sắc ký chúng có thể đạt được như đã biết trong lĩnh vực bằng phương pháp biến đổi thích hợp được mô tả trong bản mô tả. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bằng phương pháp khảo sát tinh thể bằng tia X cho các sản phẩm kết tinh hoặc các chất trung gian kết tinh mà được tạo dẫn xuất, nếu cần, với tác nhân phản ứng chứa tâm không đối xứng có cấu hình tuyệt đối đã biết. Nếu muốn, các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tách ra sao cho các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được tách. Việc tách này có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, như liên hợp hỗn hợp raxemic của các hợp chất với hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh để tạo thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, sau đó tách các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng các phương pháp tiêu chuẩn, như tinh chế hoặc sắc ký phân đoạn. Các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ia hoặc các hợp chất có công thức Ib, cụ thể là các hợp chất có công thức Ia, trong đó các gốc có nghĩa như được mô tả trong các phương án bất kỳ.



Ia



Ib

Theo các phương án, nếu các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học được tạo ra, chất đồng phân tinh khiết quang học có nghĩa là hợp chất chứa > 90% chất đồng phân mong muốn theo trọng lượng, cụ thể là > 95% chất đồng phân mong muốn theo trọng lượng, hoặc cụ thể hơn là > 99% chất đồng phân mong muốn theo trọng lượng,

phần trăm trọng lượng đã nêu dựa vào tổng trọng lượng của (các) chất đồng phân của hợp chất. Các hợp chất tinh khiết không đối xứng hoặc được làm giàu không đối xứng có thể được điều chế bằng cách tổng hợp chọn lọc không đối xứng hoặc bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh. Việc tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện trên sản phẩm cuối cùng hoặc theo cách khác trên chất trung gian thích hợp.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các sơ đồ dưới đây. Nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết. Các gốc và các biến số bất kỳ được xác định trước đây sẽ tiếp tục có nghĩa như được định nghĩa trước đây trừ khi có quy định khác.

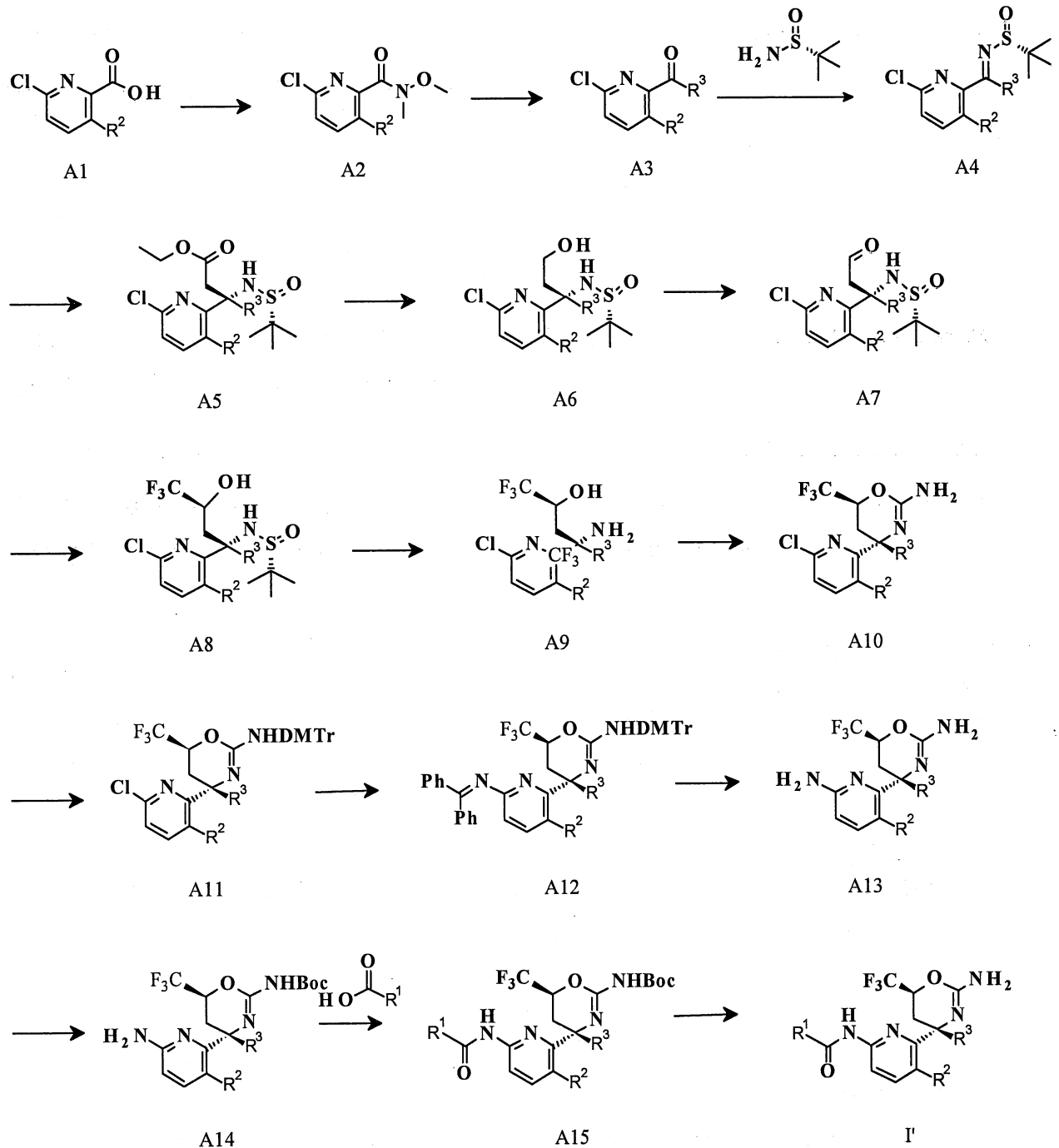
Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế thông qua một số phương pháp tổng hợp ví dụ như được minh họa trong các sơ đồ 1 và 2. Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được tiến hành theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phân tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây của các quy trình có nghĩa được đưa ra ở trên trừ khi có quy định trái ngược hẳn.

Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được nêu trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Các hợp chất có công thức I được mô tả trong sơ đồ 1 có thể được phân lập và được tinh chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực, như nhưng không giới hạn ở, sắc ký trao đổi ion, sự chiết tách pha rắn, chiết lỏng-lỏng, sắc ký silic oxit, kết tinh và HPLC điều chế.

Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp và các quy trình được nêu dưới đây. Một số quy trình điển hình cho việc điều chế các hợp chất có công thức I được minh họa trong sơ đồ 1.



Sơ đồ 1: Tổng hợp hợp chất I'

Các keton không có trên thị trường có công thức chung A3 có thể được tổng hợp bằng các cách như được mô tả trong sơ đồ 1 hoặc bằng cách khác đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Amit Weinreb có công thức A2 có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ chuẩn của các axit có công thức A1 với N,O-dimethylhydroxylamin hoặc bằng cách hình thành sản phẩm trung gian của axyl clorua của các axit có công thức A1 bằng cách sử dụng chất phản ứng như oxalyl clorua hoặc thionyl clorua bằng cách sử dụng các điều kiện tiêu chuẩn như trietylamin/diclometan. Các amit có công thức A2 có thể được phản ứng với các chất cơ-kim như metylmagie bromua (đối với $R^3 = \text{Me}$) trong dung môi không proton trơ như tetrahydrofuran hoặc dietyl ete để tạo ra các keton mong muốn có công thức A3.

Các rượu amino của sản phẩm trung gian có công thức A9 có thể được điều chế theo kiểu đồng phân đổi ảnh chọn lọc như sau: các keton thơm có công thức A3 có thể được chuyển hóa thành sulfinyl imin có công thức chung A4 theo phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong tài liệu: T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, bằng cách ngưng tụ nhóm aryl keton và sulfinamit, ví dụ alkyl sulfinamit, trong trường hợp này cụ thể nhất là (R)-(+)-tert-butylsulfinamit khi có mặt của axit Lewis như ví dụ titan(IV)alkoxit, cụ thể hơn là titan(IV)etoxit trong dung môi như ete, ví dụ dietyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 70°C.

Quá trình chuyển hóa của sulfinyl imin A4 thành sulfinamit este A5 diễn ra một cách chọn lọc lập thể bằng nhóm thế định hướng không đối xứng như được mô tả bởi Tang & Ellman. Sulfinyl imin A4 có thể được phản ứng với titan enolat được tạo ra từ ví dụ alkyl axetat, cụ thể là etyl axetat, LDA và clotriisopropoxytitan ở nhiệt độ thấp, cụ thể là ở -78°C trong dung môi như ete, ví dụ dietyl ete hoặc cụ thể hơn là THF. Theo cách khác, sulfinamit este A5 có thể được tạo ra từ sulfinyl imin A4 bằng phản ứng Reformatsky của dẫn xuất bromoaxetic este và bụi kẽm, tùy ý với sự có mặt của đồng(I) clorua, trong dung môi như ete, ví dụ dietyl ete hoặc cụ thể hơn là THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 70°C, cụ thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C.

Sulfinamit este không đối xứng A5 có thể được khử thành rượu không đối xứng A6 bằng cách khử etyl este bằng hydrua kiềm, cụ thể là lithi bohydrua hoặc lithi nhôm

hydrua trong dung môi như ete, ví dụ dietyl ete hoặc cụ thể hơn là THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, cụ thể là ở 23°C.

Sự oxy hóa của rượu không đối xứng A6 thành aldehyt không đối xứng A7 có thể đạt được bằng các phương pháp oxy hóa khác nhau đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Sự oxy hóa dựa trên DMSO, như sự oxy hóa Swern-Moffat bằng cách sử dụng DMSO, oxalyl clorua và bazơ amin như trietylamin hoặc diisopropyletylamin hoặc oxy hóa Parikh-Doering bằng cách sử dụng DMSO, phức lưu huỳnh trioxit-pyridin và bazơ amin như trietylamin hoặc diisopropyletylamin là các phương pháp cụ thể.

Rượu không đối xứng A8 có thể được tạo ra bằng cách thêm trimetyl(triflometyl)silan (chất phản ứng Ruppert-Prakash) vào aldehyt không đối xứng A7 với sự có mặt của một lượng chất xúc tác của nguồn florua như tetrabutylamoni florua hoặc tetrametylamoni florua trong dung môi như ete, ví dụ dietyl ete hoặc cụ thể hơn là THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40 đến 23°C, cụ thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 0°C. Việc bổ sung thêm một lượng siêu tỷ lượng nữa của tetrabutylamoni florua vào nhóm hydroxyl tự do phân tách trimetylsilylete được tạo ra ban đầu của rượu không đối xứng A8. Phản ứng này tạo ra các tỷ lệ thay đổi của rượu không đối xứng A8 và epime tương ứng, mà có thể được tách ra bằng sắc ký. Các chi tiết khác nữa được đưa ra trong phần thử nghiệm.

Thủy phân nhóm thế định hướng không đối xứng trong rượu không đối xứng A8 để tạo ra rượu amino không đối xứng A9 có thể được thực hiện với axit vô cơ, ví dụ axit sulfuric hoặc cụ thể là axit clohydric trong dung môi như ete, ví dụ 1,4-dioxan hoặc cụ thể hơn là THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, cụ thể là ở 23°C.

Các aminooxazin không đối xứng có công thức A10 có thể được điều chế bằng phản ứng của các rượu amino không đối xứng có công thức A9 với xyano bromua trong dung môi như rượu, cụ thể là etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 100°C, cụ thể là ở 80°C.

Việc bảo vệ nhóm amino trong các hợp chất không đối xứng có công thức A10, để tạo ra 2-clopyridin có công thức A11 có thể được thực hiện với triarylmetyl clorua, như triphenylmetyl clorua (Tr-Cl), p-metoxypenyldiphenylmetyl clorua (MMTr-Cl),

di(*p*-metoxyphenyl)phenylmetyl clorua (DMTr-Cl) hoặc tri(*p*-metoxyphenyl)metyl clorua (TMTr-Cl), cụ thể là DMTr-Cl, trong các điều kiện bazơ, ví dụ khi có mặt của amin, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi được clo hóa, như diclometan hoặc clorofom, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.

2-clopyridin có công thức A11 có thể được phản ứng với các chất tương đương amoniac, như benzophenon imin, khi có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, như bis(dibenzylidenaxeton)paladi (0) ((dba)₂Pd) hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) ((dba)₃Pd₂), và phối tử thích hợp, như rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (rac-BINAP), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-PHOS) hoặc 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (*t*-Bu X-PHOS), khi có mặt của bazơ, như natri *tert*-butoxit, kali phosphat hoặc xesi carbonat, trong dung môi thích hợp, như toluen hoặc 1,4-dioxan, trong môi trường trơ, như nitơ hoặc argon, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 110°C, để tạo ra các hợp chất có công thức A12.

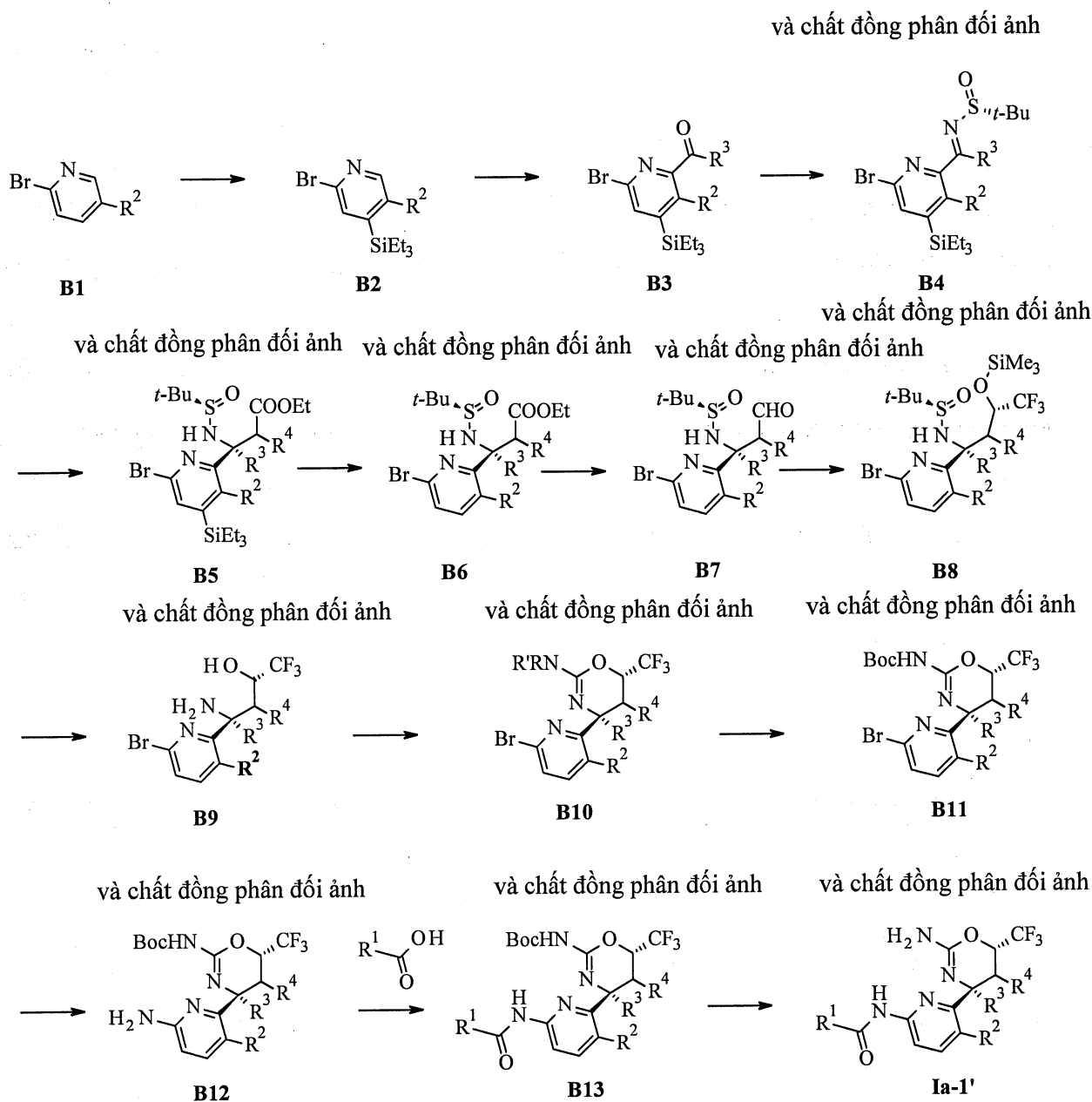
Việc khử bảo vệ của cả hai nhóm amino trong các hợp chất có công thức A12 có thể đạt được bằng quy trình một bình đầu tiên bằng cách cho hợp chất này phản ứng với một axit hữu cơ mạnh, như axit trifloaxetic, trong các dung môi được clo hóa, như diclometan hoặc clorofom, trong các điều kiện khan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường để phân tách nhóm DMTr. Sau đó, thêm nước hoặc axit clohydric chứa nước để phân tách benzophenon imin và phản ứng ở nhiệt độ môi trường tạo ra diamin không đối xứng có công thức A13.

Việc bảo vệ chọn lọc nhóm amino của gốc 2-aminoxazin trong diamin có công thức A13 để tạo ra các hợp chất có công thức chung A14, có thể được thực hiện bằng phản ứng với di-*tert*-butyl dicarbonat trong các điều kiện bazơ, ví dụ khi có mặt của amin, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi, như tetrahydrofuran hoặc diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường.

Phản ứng liên hợp amit của 2-aminopyridin có công thức A14 và axit carboxylic có công thức R₂-CO₂H để tạo ra các amit có công thức A15 có thể được thực hiện bằng tác nhân ngưng tụ, như O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni.-

hexaflophosphat (HBTU) hoặc O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat (HATU), khi có mặt của amin, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi, như diclometan, axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.

Việc phân tách nhóm tert-butoxy carbonyl bảo vệ trong các hợp chất có công thức A15 để tạo ra các hợp chất có công thức chung I' có thể được thực hiện bằng axit, như axit trifloaxetic, trong các dung môi trơ, như diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.



Sơ đồ 2: Quy trình tổng hợp khác của các hợp chất Ia-1'

Theo cách khác, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo sơ đồ 2.

Các aryl keton không có trên thị trường có công thức chung B3 có thể được tổng hợp từ pyridin được bảo vệ silyl B2 được điều chế từ pyridin B1 bằng cách cho phản ứng với một bazơ mạnh, ví dụ LDA và alkylclosilan, tốt hơn là triethylclosilan trong các dung môi không proton không phản ứng như tetrahydrofuran hoặc diethyl ete. Pyridin được bảo vệ B2 sau đó có thể được cho phản ứng một lần nữa với một bazơ mạnh, ví dụ LDA và amit, ví dụ axetamid đối với $R^3 = \text{Me}$, tốt hơn là N,N-dimethylaxetamid, trong các dung môi không proton không phản ứng như tetrahydrofuran hoặc diethyl ete để tạo ra aryl keton mong muốn có công thức B3.

Sulfinyl imin có công thức B4 có thể được điều chế theo phương pháp tương tự với T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, bằng cách ngưng tụ với aryl keton có công thức B3 và sulfinamid, ví dụ alkyl sulfinamid, cụ thể nhất là (R)-*tert*-butylsulfinamid hoặc (S)-*tert*-butylsulfinamid, khi có mặt của axit Lewis như ví dụ titan(IV)alkoxit, cụ thể hơn là titan(IV)etoxit, trong dung môi như ete, ví dụ diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran.

Sự chuyển hóa của sulfinyl imin có công thức B4 thành các sulfinamid este có công thức B5 được tiến hành chọn lọc lập thể bằng nhóm thế định hướng không đối xứng như được mô tả bởi Tang & Ellman. Các sulfinyl imin có công thức B4 có thể được phản ứng trong phản ứng Reformatsky với kẽm enolat, được tạo ra từ alkyl axetat được thế bằng halogen, ví dụ cụ thể là etyl bromoaxetat ($R^4 = \text{H}$) và etyl bromofloaxetat ($R^4 = \text{F}$), và bột kẽm hoạt hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ cao, cụ thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23 đến 60°C, trong dung môi như ete, ví dụ diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, tùy ý với sự có mặt của muối đồng (I), tốt hơn là đồng (I) clorua.

Theo cách khác, cho các sulfinyl imin có công thức B4 phản ứng với titan enolat được tạo ra từ ví dụ alkyl axetat, tốt hơn là methyl axetat, LDA và clotriisopropoxytitan ở nhiệt độ thấp, tốt hơn là ở -78°C trong dung môi như ete, ví dụ diethyl ete hoặc tốt hơn nữa là THF để tạo ra hợp chất có công thức B5.

Sự chuyển hóa của sulfinamid este có công thức B5 thành este có công thức B6 có thể được thực hiện với tetrabutylamoni florua hoặc tốt hơn là kali florua khi có mặt của axit, ví dụ axit axetic trong ete hoặc amit tốt hơn là trong hỗn hợp của THF và

dimethylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ cao, cụ thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23 đến 40°C.

Các aldehyt có công thức B7 có thể được điều chế bằng cách khử etyl este có công thức B6 bằng hydrua kiềm, ví dụ lithi nhôm hydrua khi có mặt của diethylamin hoặc natri dihydrobis(2-metoxietoxy)aluminat (Red-Al), tốt hơn là với diisobutyl nhôm hydrua (DIBAH) trong dung môi trơ như ete, ví dụ diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, hoặc trong dung môi được clo hóa, như diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ môi trường.

Theo cách khác, các aldehyt có công thức B7 có thể được điều chế bằng cách khử etyl este có công thức B6 thành các rượu tương ứng bằng hydrua kiềm, ví dụ lithi nhôm hydrua hoặc tốt hơn là lithi bohhydrua trong dung môi trơ như ete, ví dụ diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường. Rượu tạo ra có thể được oxy hóa thành các aldehyt có công thức B7 bằng các phương pháp khác nhau đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ. Sự oxy hóa dựa trên DMSO, như sự oxy hóa Swern-Moffat bằng cách sử dụng DMSO, oxalyl clorua và bazơ amin như triethylamin hoặc diisopropyletylamin hoặc oxy hóa Parikh-Doering bằng cách sử dụng DMSO, phức lưu huỳnh trioxit-pyridin và bazơ amin như triethylamin hoặc diisopropyletylamin là các phương pháp cụ thể. Các phương pháp khác nữa là việc sử dụng các chất phản ứng iot hóa trị cao, như ví dụ Dess-Martin periodinan trong dung môi được clo hóa như diclometan ở nhiệt độ môi trường.

Các trimetylsilylete có công thức B8 có thể thu được bằng cách cho các aldehyt có công thức B7 phản ứng với chất phản ứng triflometyl hóa, tốt hơn là triflometyltrimetylsilan (chất phản ứng Ruppert-Prakash), khi có mặt của tetrabutylamoni florua hoặc tốt hơn là tetrametylamoni florua trong dung môi như ete, ví dụ diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ môi trường.

Thủy phân nhóm thế định hướng không đối xứng và trimetylsilylete có công thức B8 để tạo ra rượu amino có công thức B9 có thể được thực hiện với axit vô cơ, ví dụ axit sulfuric hoặc cụ thể là axit clohydric, trong dung môi như ete, ví dụ diethyl ete, tetrahydrofuran hoặc cụ thể hơn là 1,4-dioxan.

Các aminooxazin có công thức B10 ($R, R' = H$) có thể được điều chế bằng phản ứng của rượu amino có công thức B9 với xyno bromua trong dung môi như rượu, cụ thể là etanol.

Việc bảo vệ nhóm amino của gốc 2-aminoxazin có công thức B10 để tạo ra các hợp chất có công thức chung B11, có thể được thực hiện bằng phản ứng với di-*tert*-butyl dicarbonat trong các điều kiện bazơ, ví dụ khi có mặt của amin, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi, như tetrahydrofuran hoặc diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức chung B11 có thể được điều chế theo trình tự sau: thứ nhất, cho rượu amino có công thức B9 phản ứng với isothioxyanat như benzoylisothioxyanat (BzNCS) trong các dung môi như etyl axetat, tetrahydrofuran hoặc axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C, tốt hơn là 23°C, để tạo ra các rượu thioure; thứ hai, rượu thioure này được đóng vòng thành các oxazin được N-benzoyl hóa có công thức B10 ($R = H, R' = Bz$) bằng cách khử nước thông qua phản ứng với carbodiimit, như ví dụ dicyclohexylcarbodiimit, diisopropylcarbodiimit hoặc *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC·HCl), tốt hơn là EDC·HCl, trong các dung môi như etyl axetat, tetrahydrofuran hoặc axetonitril, tốt hơn là axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 100°C, tốt hơn là 80°C; thứ ba, chuyển các nhóm bảo vệ ra khỏi các oxazin được N-benzoyl hóa có công thức B10 ($R = H, R' = Bz$) đến các oxazin được *N-tert*-butoxycarbonyl hóa có công thức B11 có thể được thực hiện trong quy trình hai bước đầu tiên bằng phản ứng với di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) khi có mặt của bazơ amin như trietylamin hoặc *N*-etyl-*N,N*-diisopropylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran hoặc axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C, tốt hơn là 23°C, để tạo ra oxazin được axyl hóa hai lần có công thức B10 ($R = Boc, R' = Bz$), và loại bỏ nhóm benzoyl chọn lọc thứ hai bằng cách cho oxazin được axyl hóa hai lần có công thức B10 ($R = Boc, R' = Bz$) phản ứng với chất ái nhân amin, như ví dụ dietylamin, dimetylamin hoặc amoniac, tốt hơn là amoniac, trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, tốt hơn là tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C, tốt hơn là 23°C.

Quá trình chuyển hóa của nhóm bromo trong công thức B11 thành nhóm amin trong công thức B12 có thể được thực hiện bằng cách cho phản ứng với azit, cụ thể là natri azit và đồng (I) halogenua, cụ thể là đồng (I) iodua khi có mặt của L-ascorbat và alkyl-1,2-diamin, cụ thể là trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin, trong dung môi proton như rượu cụ thể là etanol và nước ở nhiệt độ cao, tốt hơn là khoảng 70°C.

Phản ứng kết hợp amin thơm B12 với axit carboxylic để tạo ra các amit có công thức B13 có thể được thực hiện với T3P trong dung môi không proton như EtOAc ở nhiệt độ môi trường; hoặc theo cách khác, axit carboxylic có thể được hoạt hóa bằng cách sử dụng các chất phản ứng như oxalyl clorua hoặc 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (chất phản ứng Ghosez, CAS-no. 26189-59-3) trong dung môi được clo hóa như diclometan ở 0°C tiếp theo là cho phản ứng với amin thơm B12 khi có mặt của bazơ amin như trietylamin hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.

Việc phân tách nhóm tert-butoxy carbonyl bảo vệ trong các hợp chất có công thức B13 để tạo ra các hợp chất có công thức chung I mà có công thức Ia-1' có thể được thực hiện bằng axit, như axit trifloaxetic, trong các dung môi trơ, như diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.

Các muối được dùng tương ứng với các axit có thể thu được bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi thích hợp, ví dụ, dioxan hoặc tetrahydrofuran và thêm lượng thích hợp của axit tương ứng. Các sản phẩm thường có thể được phân tách bằng cách lọc hoặc bằng sắc ký. Quá trình chuyển hóa của hợp chất có công thức I thành muối được dùng bằng bazơ có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất này bằng bazơ. Một phương pháp có thể được thực hiện để tạo thành muối này là, ví dụ, thêm 1/n đương lượng của muối bazơ, ví dụ, $M(OH)_n$, trong đó M = cation kim loại hoặc amoni và n = số lượng anion hydroxit, vào dung dịch của hợp chất trong dung môi thích hợp (ví dụ, etanol, hỗn hợp etanol-nước, hỗn hợp tetrahydrofuran-nước) và loại bỏ dung môi bằng cách làm bay hơi hoặc bằng cách đông khô. Các muối cụ thể là hydroclorua, format và trifloaxetat. Muối cụ thể là trifloaxetat.

Chứng nào mà việc điều chế các hợp chất không được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, các hợp chất có công thức I cũng như tất cả các sản phẩm trung gian có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự hoặc theo các phương pháp được nêu trong bản mô tả. Nguyên liệu ban đầu là có sẵn trên thị trường, đã biết trong lĩnh vực hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc theo phương pháp tương tự.

Sẽ được hiểu rằng các hợp chất có công thức chung I theo sáng chế có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược trở lại thành hợp chất gốc *in vivo*.

Các thử nghiệm được lý

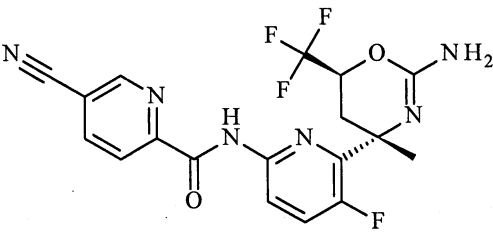
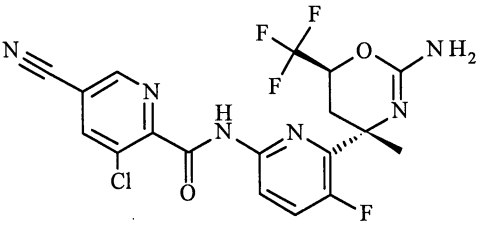
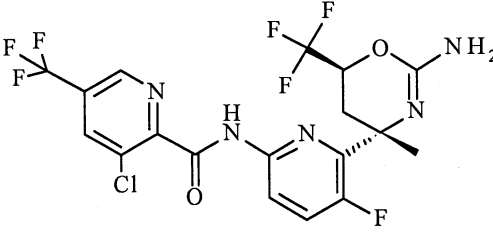
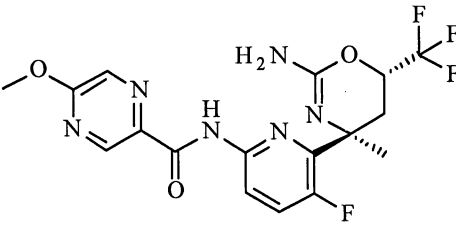
Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có đặc tính dược lý có giá trị. Đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế là có liên quan đến sự ức chế hoạt tính BACE1. Các hợp chất này được nghiên cứu theo thử nghiệm được đưa ra dưới đây.

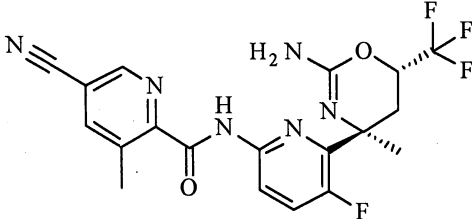
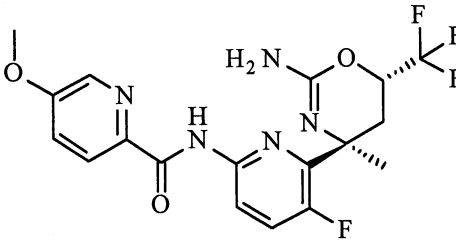
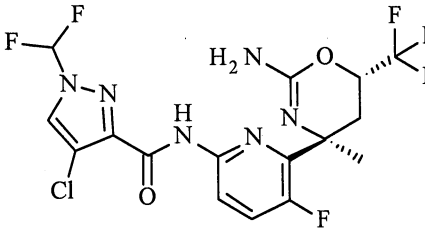
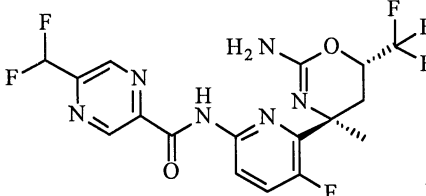
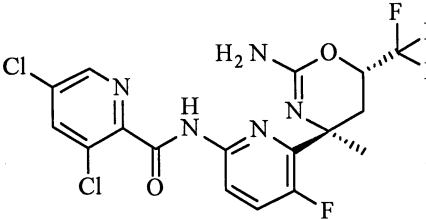
Thử nghiệm làm giảm nồng độ A β ở tế bào:

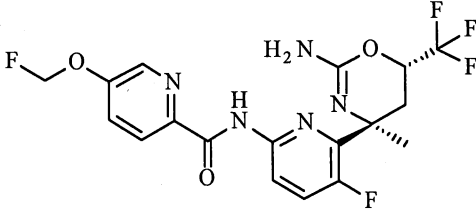
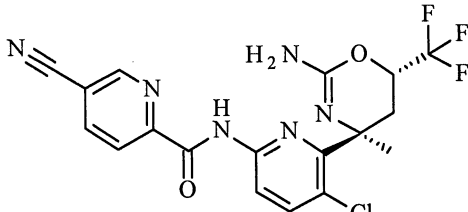
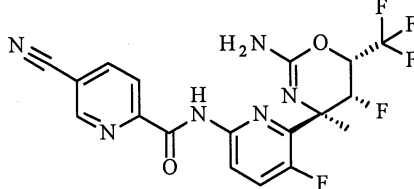
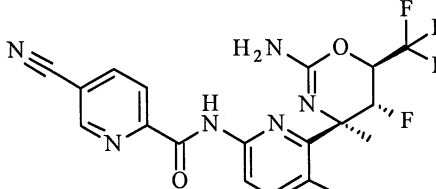
Thử nghiệm Abeta 40 AlphaLISA có thể được sử dụng. Các tế bào HEK293 APP được gieo trong các đĩa vi chuẩn độ có 96 lỗ trong môi trường nuôi cấy tế bào (Iscove's, cộng với 10% (theo thể tích) huyết thanh bào thai bê, penixilin/streptomycin) đến mức hợp dòng khoảng 80% và các hợp chất được thêm 3 lần nồng độ trong 1/3 thể tích của môi trường nuôi cấy (nồng độ DMSO cuối cùng được giữ ở 1% theo thể tích). Sau khi ủ trong 18-20 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ trong thiết bị ủ đã được tạo độ ẩm, các dịch nổi nuôi cấy được thu hoạch để xác định nồng độ A β 40 bằng cách sử dụng bộ Kit Perkin-Elmer beta-amyloid 1-40 ở người (tính đặc hiệu cao) (Cat# AL275C).

Trong đĩa Perkin-Elmer White Optiplate-384 (Cat# 6007290), 2 μ l dịch nổi nuôi cấy được kết hợp với 2 μ l 10X hạt AlphaLISA kháng-hA β Acceptor + Hỗn hợp kháng thể được biotinyl hóa kháng A β 1-40 (50 μ g/mL / 5nM). Sau 1 giờ ủ ở nhiệt độ trong phòng, thêm 16 μ l 1,25 X chế phẩm hạt Streptavidin (SA) Donor (25 μ g/mL) và ủ trong 30 phút trong bóng tối. Sau đó, sự phát xạ ánh sáng ở 615 nm được ghi bằng cách sử dụng thiết bị đọc EnVision-Alpha. Các nồng độ của A β 40 trong dịch nổi nuôi cấy

được tính theo tỷ lệ phần trăm của tín hiệu tối đa (các tế bào được xử lý bằng 1% DMSO mà không có chất ức chế). Các giá trị IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng phần mềm Excel XLfit.

Ví dụ	Công thức cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào Aβ40 IC ₅₀ [nM]
1		0,0034
2		0,0305
3		0,0396
4		0,3214

Ví dụ	Công thức cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
5		0,039
6		0,2235
7		0,0368
8		0,1749
9		0,286

Ví dụ	Công thức cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
10		0,1887
11		0,062
12		0,027
13		0,067

Bảng 1: Trị số IC₅₀

Dược phẩm

Các hợp chất có công thức I và muối được dùng có thể được dùng làm chất có tác dụng trị liệu, chẳng hạn ở dạng các chế phẩm dược. Các chế phẩm dược có thể được dùng qua đường miệng, chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy

nhiên, việc dùng cũng có thể được thực hiện qua trực tràng, chẳng hạn ở dạng thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn ở dạng các dung dịch tiêm.

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của nó có thể được bào chế với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, trợ về mặt dược lý để bào chế được phẩm. Lactose, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và các chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, như đối với các chất mang dùng cho các viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho chất mang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng và các chất tương tự. Tuy nhiên, phụ thuộc vào bản chất của chất hoạt tính, thông thường không cần chất mang trong trường hợp của các viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô, ví dụ, là nước, các rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và chất tương tự. Các chất mang thích hợp cho thuốc đạn, ví dụ, là dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng và chất tương tự.

Ngoài ra, chế phẩm được có thể chứa các chất phụ trợ được dụng như các chất bảo quản, các chất làm tan, các chất làm ổn định, chất tạo ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo hương, các muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, các chất che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Sáng chế còn đề xuất các thuốc chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và chất mang không có tác dụng dược lý, quy trình để sản xuất chúng, quy trình này bao gồm kết hợp một hoặc nhiều hợp chất có công thức I và/hoặc các muối được dụng của nó và, nếu muốn, với một hoặc nhiều chất có giá trị trị liệu thành dạng sử dụng y lý Galien cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng trị liệu.

Liều lượng có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và tất nhiên, cần được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng trong từng trường hợp cụ thể. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng của hợp chất có công thức chung I hoặc của lượng tương ứng của muối được dụng của nó cho người lớn có thể thay đổi từ 0,01 mg đến 1000 mg trong một ngày. Liều lượng hằng ngày có thể được dùng dưới dạng một liều duy nhất

hoặc các liều nhỏ và, ngoài ra, giới hạn trên cũng có thể vượt quá khi điều này được thấy là cần thiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau minh họa sáng chế nhưng không làm giới hạn sáng chế. Các chế phẩm được thường chứa hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg, cụ thể là 1 đến 100 mg. Các ví dụ về các chế phẩm theo sáng chế là:

Ví dụ A

Viên nén có thành phần dưới đây được bào chế theo cách thông thường.

Bảng 2: Thành phần có thể có của viên nén

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactose DTG khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình bào chế

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô các hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Đưa các hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Thêm thành phần 5 và trộn trong ba phút; ép trên thiết bị ép thích hợp.

Ví dụ B-1

Các viên nang chứa các thành phần sau được bào chế

Bảng 3: Thành phần có thể có của viên nang

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactoza khan	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70
Bột talc	10	15	10	25
Magie stearat	1	2	2	5
Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình bào chế

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Thêm các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô đầu tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp này được đưa trở lại thiết bị trộn; thêm bột talc vào đó và trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp bằng máy thành viên nang thích hợp, chẳng hạn viên nang gelatin cứng.

Ví dụ B-2

Các viên nang gelatin mềm chứa các thành phần dưới đây được bào chế

Bảng 4: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Thành phần	mg/viên nang
Hợp chất có công thức I	5
Sáp màu vàng	8
Dầu đậu tương được hydro hóa	8
Dầu thực vật được hydro hóa một phần	34
Dầu đậu tương	110
Tổng cộng	165

Bảng 5: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Thành phần	mg/viên nang
Gelatin	75
Glyxerol 85%	32
Karion 83	8 (chất khô)
Titan dioxit	0,4
Oxit sắt màu vàng	1,1
Tổng cộng	116,5

Quy trình bào chế

Hòa tan hợp chất có công thức I được hòa tan trong điều kiện ấm làm nóng chảy các thành phần khác và nạp hỗn hợp vào các viên nang gelatin mềm có kích cỡ thích hợp. Các viên nang gelatin mềm được nạp được xử lý theo quy trình thông thường.

Ví dụ C

Các viên thuốc đạn chứa các thành phần dưới đây được bào chế:

Bảng 6: thành phần có thể có của thuốc đạn

Thành phần	mg/viên đạn
Hợp chất có công thức I	15
Khối lượng viên đạn	1285
Tổng cộng	1300

Quy trình bào chế

Khối dùng để sản xuất thuốc đạn được làm nóng chảy trong bình thủy tinh hoặc thép, trộn kỹ và làm nguội xuống 45°C. Ngay sau đó, hợp chất có công thức I dạng bột mịn được thêm vào đó và khuấy cho đến khi nó được phân tán hoàn toàn. Rót hỗn hợp này vào trong khuôn thuốc đạn có kích cỡ thích hợp, để nguội; viên thuốc đạn này sau đó được tháo ra khỏi khuôn và được đóng gói riêng trong giấy sếp hoặc lá kim loại.

Ví dụ D

Dung dịch tiêm chứa thành phần sau được sản xuất:

Bảng 7: Các thành phần có thể có của dung dịch thuốc tiêm

Thành phần	mg/dung dịch tiêm.
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	thêm vừa đủ đến độ pH = 5,0
Nước cho dung dịch tiêm	điều chỉnh đến 1,0 ml

Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Điều chỉnh

thể tích đến 1,0 ml bằng cách thêm nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào trong các lọ nhỏ bằng cách sử dụng lượng dư thích hợp và được làm vô trùng.

Ví dụ E

Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần sau được sản xuất:

Bảng 8: Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần được sản xuất

Thành phần	mg/gói
Hợp chất có công thức I	50
Lactosa, bột mịn	1015
Xenluloza vi tinh thể (AVICEL PH 102)	1400
Natri carboxymetyl xenluloza	14
Polyvinylpyrrolidon K 30	10
Magie stearat	10
Chất phụ gia tạo hương	1
Tổng cộng	2500

Quy trình bào chế

Hợp chất có công thức I được trộn với lactosa, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza và được tạo hạt với hỗn hợp của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này được trộn với magie stearat và chất phụ gia tạo hương và được nạp vào các gói.

Phân thử nghiệm

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để minh họa sáng chế. Các ví dụ này không được xem là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ để minh họa sáng chế.

Tổng quan:

Các chữ viết tắt:

Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DCM = diclometan, EDC·HCl = N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua, EtOAc = etyl axetat, HCl = hydro clorua, HPLC = sắc ký lỏng cao áp, LDA = lithi diisopropylamit, MS = phổ khối, THF = tetrahydrofuran, và T3P = 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit.

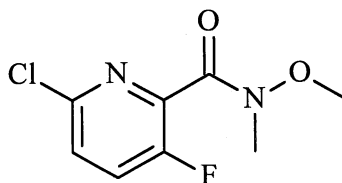
NMR: Phổ ^1H NMR được ghi trên phổ kế Bruker AC-300 ở 25°C với TMS (tetrametylsilan) hoặc ^1H còn dư của các dung môi được đơ-te-ri hóa đã nêu làm chuẩn nội

MS: Phổ khối (MS) được đo hoặc bằng phương pháp phun ion dương hoặc âm (ISP hoặc ISN) trên thiết bị Perkin-Elmer SCIEX API 300 hoặc bằng phương pháp va chạm electron (EI, 70 eV) trên phổ quang kế Finnigan MAT SSQ 7000.

Số liệu LC-MS (ESI, ion dương hoặc âm) được ghi trên Waters UPLC-MS Systems được lắp Waters Acquity, dụng cụ lấy mẫu tự động CTC PAL và phổ khối bốn cực đơn Waters SQD bằng cách sử dụng kiểu ion hóa ES (dương và/hoặc âm). Việc tách đạt được trên cột Zorbax Eclipse Plus C18 1,7 μm 2,1×30 mm ở 50°C; A = 0,01% axit formic trong nước, B = axetonitril ở dòng 1; gradien: 0 phút 3% B, 0,2 phút 3% B, 2 phút 97% B, 1,7 phút 97% B, 2,0 phút 97% B. Thể tích bơm bằng 2 μL . MS (ESI, ion dương hoặc âm): FIA (phân tích bơm dòng chảy)-MS được ghi trên phổ kế khối AppliedBiosystem API150. Lấy mẫu được tiến hành bằng dụng cụ lấy mẫu tự động CTC PAL và bơm Shimadzu LC-10ADVP. Các mẫu được dội trực tiếp vào nguồn ESI của phổ kế khối bằng dòng 50 μL /phút của hỗn hợp của axetonitril và 10 mM amoni axetat (1:1) không có cột. Thể tích bơm là 2 μL .

Tổng hợp hợp chất trung gian A2

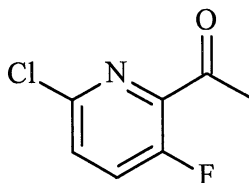
A2a: 6-clo-3-flo-N-metoxi-N-metylpicolinamit



Thêm N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (22,2 g, 228 mmol, đương lượng: 1,6), N-metylmorpholin (23,0 g, 25,1 ml, 228 mmol, đương lượng: 1,6) và DMAP (1,74 g, 14,2 mmol, đương lượng: 0,1) đã được làm lạnh xuống 0°C, thêm 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC·HCl) (32,8 g, 171 mmol, đương lượng: 1,2) vào huyền phù được khuấy từ tính của axit 6-clo-3-flopicolinic có sẵn trên thị trường (CAS-no. 884494-76-2) (25 g, 142 mmol, đương lượng: 1,00) trong diclometan (430 ml) và N,N-dimetylformamit (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được để đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, hỗn hợp này được rót vào 1 M HCl, được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại chất lỏng màu nâu (34,2g). Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 100 g, EtOAc 0% đến 30% trong heptan) để tạo ra sản phẩm, sản phẩm này được nghiền bằng heptan để tạo ra hợp chất 6-clo-3-flo-N-metoxi-N-metylpicolinamit (29,23 g, 134 mmol, hiệu suất 93,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): m/z = 219,4 [M+H]⁺ và 221,4 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A3

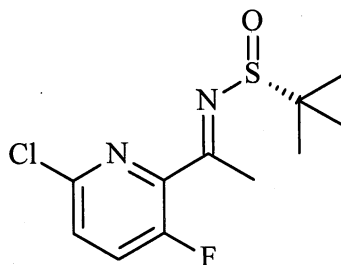
A3a: 1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etanon



Thêm từng giọt metylmagie bromua (3,2 M trong 2-metyl-THF) (58,0 ml, 186 mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch của 6-clo-3-flo-N-metoxi-N-metylpicolinamit (27,04 g, 124 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran (500 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Được rót vào 3 M HCl, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không và làm khô trong HV tạo ra 1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etanon (20,86 g, 120 mmol, hiệu suất 97,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): m/z = 174,3 [M+H]⁺ và 176,3 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A4

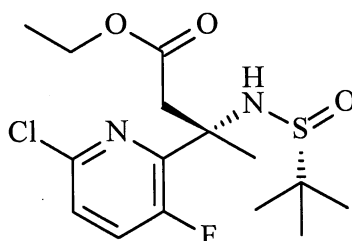
A4a: (R,E)-N-(1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etanon (22,6 g, 130 mmol, đương lượng: 1,00), (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (17,4 g, 143 mmol, đương lượng: 1,1) và titan(IV) etoxit (44,6 g, 41,3 ml, 195 mmol, đương lượng: 1,5) được hòa tan trong tetrahydrofuran (250 ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 23°C, được rót lên trên dung dịch NH₄Cl bão hòa, được lọc qua xelit, chất rắn được rửa bằng etyl axetat, lớp dịch lọc được tách ra, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi còn lại chất rắn màu cam sẫm, chất này đầu tiên được tinh chế bằng cách lọc qua cột silicagel ngắn để loại bỏ các muối titan còn lại, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, 100 g, 0% đến 50% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất (R,E)-N-(1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (32,15 g, 116 mmol, hiệu suất 89,2%) dưới dạng dầu màu cam. MS (ISP): m/z = 277,4 [M+H]⁺ và 279,4 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A5

A5a: (S)-Etyl 3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat

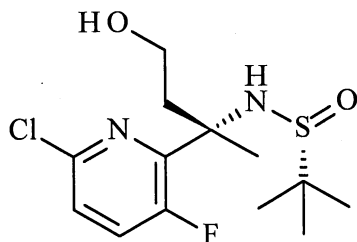


Kẽm hoạt tính (11,3 g, 173 mmol, đương lượng: 3,0) và đồng (I) clorua (5,72 g, 57,8 mmol, đương lượng: 1,00) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (100 ml) và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 20 phút. Làm lạnh xuống 20°C, sau đó thêm từng giọt dung dịch etyl 2-bromoaxetat (24,1 g, 16,0 ml, 145 mmol, đương lượng: 2,5) trong tetrahydrofuran (40,0 ml) và việc khuấy được tiếp tục trong 15 phút nữa. Dung dịch

của (R,E)-N-(1-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (16 g, 57,8 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran (40,0 ml) sau đó thêm từng giọt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C. Việc khuấy được tiếp tục ở 23°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm etanol (4,79 g, 6,08 ml, 104 mmol, đương lượng: 1,8) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, lọc tất cả các chất rắn ra và chiết phần dịch lọc hai lần bằng etyl axetat và dung dịch NH₄Cl bão hòa. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký bằng (100 g SiO₂, Flashmaster) EtOAc 0 - 50% trong heptan để tạo ra hợp chất (S)-etyl 3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido) butanoat (11,57 g, 31,7 mmol, hiệu suất 54,9%) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ISP): m/z = 365,4 [M+H]⁺ và 367,4 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A6

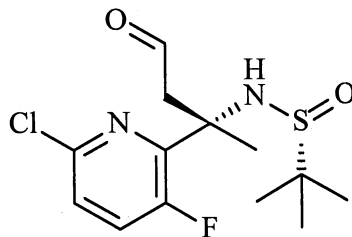
A6a: (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm lithi bohđrua (2 M trong THF) (23,8 ml, 47,6 mmol, đương lượng: 1,5), tiếp theo là thêm EtOH (1,46 g, 1,85 ml, 31,7 mmol, đương lượng: 1,00) vào dung dịch của (S)-etyl 3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido) butanoat (11,57 g, 31,7 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran (167 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Được rót vào dung dịch NH₄Cl bão hòa, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 100 g, etyl axetat 0% đến 100% trong heptan) để tạo ra hợp chất (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (8,85 g, 27,4 mmol, hiệu suất 86,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ISP): m/z = 323,4 [M+H]⁺ và 325,4 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A7

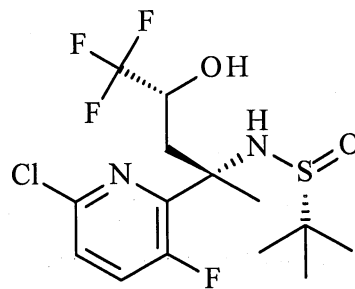
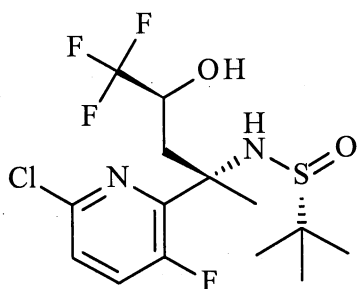
A7a: (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm phức lưu huỳnh trioxit-pyridin (4,76 g, 29,9 mmol, đương lượng: 3,0) vào dung dịch của (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,22 g, 9,97 mmol, đương lượng: 1,00) trong DMSO (20 ml) và triethylamin (6,06 g, 8,34 ml, 59,8 mmol, đương lượng: 6,0) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 23°C. Thêm nước đá và 100 ml dung dịch NaCl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy trong 10 phút, và sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng. Phần cặn được sắc ký (silica gel, 50 g, etyl axetat 0-80% trong heptan) để tạo ra hợp chất (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,96 g, 9,23 mmol, hiệu suất 92,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ISP): m/z = 321,5 [M+H]⁺ và 323,5 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A8

A8a: (R)-N-((2S,4S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit và (R)-N-((2S,4R)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

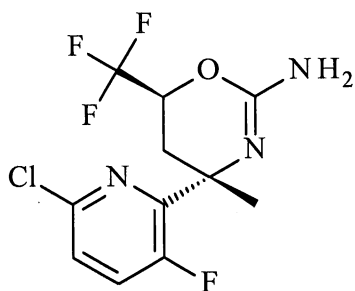


Thêm từng giọt (triflometyl)trimetylsilan (1,97 g, 2,04 ml, 13,8 mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch của (R)-N-((S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-

yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,96 g, 9,23 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran (50 ml) ở 0°C. Sau đó, thêm tetrametylamoni florua (172 mg, 1,85 mmol, đương lượng: 0,2) ở 0°C và dung dịch màu nâu được khuấy ở 0°C trong 10 phút, tháo bẻ đá, dung dịch này được để đến nhiệt độ trong phòng và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Sau đó, thêm từng giọt tetrabutylamoni florua (1 M trong THF) (10,1 ml, 10,1 mmol, đương lượng: 1,1) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ nữa. Được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa và đá, được chiết bằng etyl axetat, rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc ra. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu vàng nhạt, chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 50 g, etyl axetat 0-80% trong heptan) còn lại (R)-N-((2S,4S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (710 mg, 1,82 mmol, hiệu suất 19,7%; chất đồng phân phân cực ít hơn) và (R)-N-((2S,4R)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (580 mg, 1,48 mmol, hiệu suất 16,1%; chất đồng phân phân cực nhiều hơn), cả hai chất đều dưới dạng dầu màu nâu. MS (ISP): m/z = 391,5 [M+H]⁺ và 393,5 [M+2+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian A9

A9a: (2S,4S)-4-amino-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol

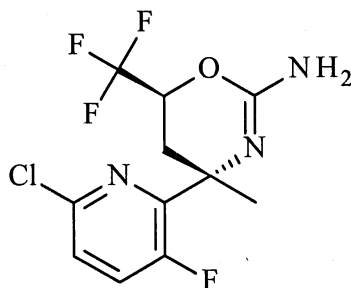


Thêm HCl đặc (37% trong nước) (537 mg, 448 µl, 5,45 mmol, đương lượng: 3,0) vào dung dịch của (R)-N-((2S,4S)-2-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (710 mg, 1,82 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch phản ứng màu nâu được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được chiết bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu nâu nhạt, dầu này được tinh chế bằng sắc ký

(silica gel, 10 g, etyl axetat 0-50% trong heptan) để tạo ra hợp chất có công thức (2S,4S)-4-amino-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol (264 mg, 921 μmol , hiệu suất 50,7%) dưới dạng dầu màu nâu. MS (ISP): $m/z = 287,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ và 289,5 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian A10

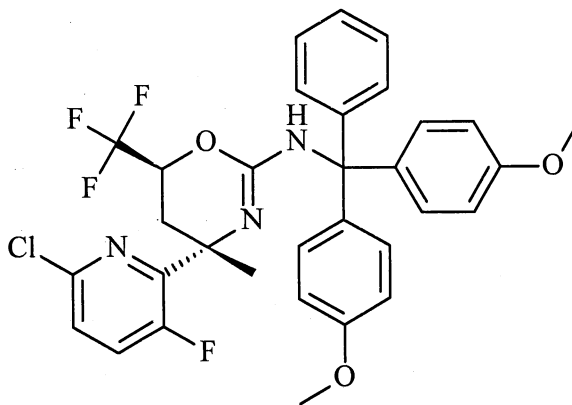
A10a: (4S,6S)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin



Thêm natri bicarbonat (30,7 mg, 366 μmol , đương lượng: 0,4) và xyano bromua (290 mg, 2,74 mmol, đương lượng: 3,00) vào dung dịch của (2S,4S)-4-amino-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol (262 mg, 914 μmol , đương lượng: 1,00) trong etanol (5 ml) trong môi trường argon ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch phản ứng màu nâu được khuấy ở 80°C trong ống gắn kín trong 20 giờ. Được rót vào nước đá và dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10 g, etyl axetat 0-80% trong heptan) để tạo ra hợp chất (4S,6S)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (170 mg, 436 μmol , hiệu suất 47,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): $m/z = 312,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ và 314,5 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian A11

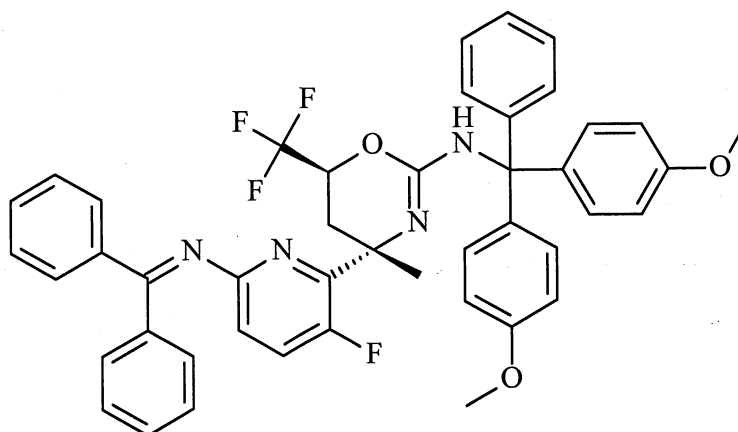
A11a: (4S,6S)-N-(bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metyl)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin



Thêm 4,4'-dimethoxytrityl clorua (222 mg, 655 μmol , đương lượng: 1,5) vào dung dịch của (4S,6S)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (170 mg, 436 μmol , đương lượng: 1,00) trong diclometan (10 ml) và diisopropyletylamin (113 mg, 152 μl , 873 μmol , đương lượng: 2,0) ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 23°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10 g, etyl axetat 0 - 50% trong heptan) để tạo ra hợp chất (4S,6S)-N-(bis(4-metoxyphephenyl)(phenyl)metyl)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (163 mg, 265 μmol , hiệu suất 60,8%) dưới dạng bột màu trắng nhạt. MS (ISP): m/z = 615,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và 617,2 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian A12

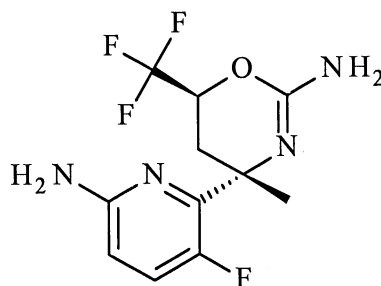
A12a: (4S,6S)-N-(bis(4-metoxyphephenyl)(phenyl)metyl)-4-(6-(diphenylmetylenamino)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin



Trong môi trường argon trong bình được gắn kín, thêm dung dịch của (4S,6S)-N-(bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metyl)-4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (160 mg, 261 μmol , đương lượng: 1,00) trong toluen (3 ml) natri tert-butoxit (75,1 mg, 782 μmol , đương lượng: 3,00), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-Phos) (18,6 mg, 39,1 μmol , đương lượng: 0,15) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (11,9 mg, 13,0 μmol , đương lượng: 0,05). Cuối cùng thêm benzophenon imin (94,4 mg, 87,5 μl , 521 μmol , đương lượng: 2,00) qua xy lanh. Ống này được gắn kín trong môi trường argon và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 3,5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, dung dịch màu nâu được chiết bằng etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10 g, etyl axetat 0-50% trong heptan) để tạo ra hợp chất (4S,6S)-N-(bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metyl)-4-(6-(diphenylmetylenamino)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (123 mg, 162 μmol , hiệu suất 62,2%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (ISP): $m/z = 759,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian A13

A13a: (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin

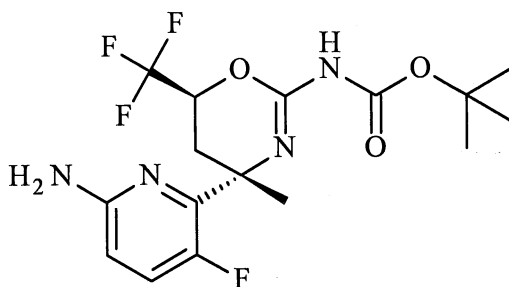


Thêm axit trifloaxetic (1,83 g, 1,24 ml, 16,1 mmol, đương lượng: 100) vào dung dịch của (4S,6S)-N-(bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metyl)-4-(6-(diphenylmetylenamino)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (122 mg, 161 μmol , đương lượng: 1,00) trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch phản ứng màu cam được khuấy ở 23°C trong 1 giờ và sau đó được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong dioxan (20 ml) và thêm 1N HCl (3,22 ml, 3,22 mmol,

đương lượng: 20). Việc khuấy được tiếp tục ở 23°C trong 3 giờ. Được rót vào 1 M Na_2CO_3 , được chiết hai lần bằng ethyl axetat, được rửa bằng các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 5 g; ethyl axetat/MeOH 8:1) để tạo ra hợp chất (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (35 mg, 120 μmol , hiệu suất 74,5%) dưới dạng bột màu trắng nhạt. MS (ISP): $m/z = 293,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian A14

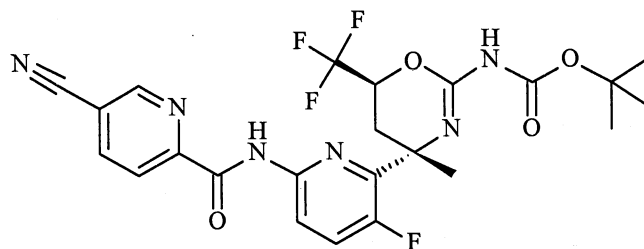
A14a: tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



Thêm di-tert-butyl dicarbonat (Boc_2O) (28,7 mg, 131 μmol , đương lượng: 1,2) vào dung dịch của (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (32 mg, 110 μmol , đương lượng: 1,00) trong diclometan (1 ml) và diisopropyletylamin (19,8 mg, 26,8 μl , 153 μmol , đương lượng: 1,4) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng trong, không màu được khuấy ở 23°C trong 20 giờ. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 10 g; ethyl axetat/MeOH 8:1) để tạo ra hợp chất tert-butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat (41,3 mg, 105 μmol , hiệu suất 96,1%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ISP): $m/z = 393,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

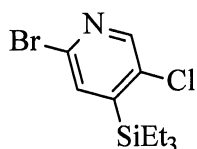
Tổng hợp hợp chất trung gian A15

A15a: tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



Axit 5-xyanopicolinic (19,4 mg, 131 μmol , đương lượng: 1,30) được hòa tan trong diclometan (0,8 ml) và DMF (0,4 ml), sau đó thêm diisopropyletylamin (39,0 mg, 52,7 μl , 302 μmol , đương lượng: 3,00) và (dimetylamin)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]pyridin-3-yloxy)metanimini hexaflophosphat (HATU) (57,4 mg, 151 μmol , đương lượng: 1,50) ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch màu vàng tạo ra được khuấy trong 10 phút, sau đó thêm dung dịch của tert-butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát (39,5 mg, 101 μmol , đương lượng: 1,00) trong diclometan (0,8 ml). Dung dịch phản ứng màu nâu được khuấy ở 23°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa lạnh như đá và được chiết hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 5 g, etyl axetat 0-50% trong heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl (4S,6S)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát (16 mg, 30,6 μmol , hiệu suất 30,4%) dưới dạng dầu không màu. MS (ISP): $m/z = 523,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

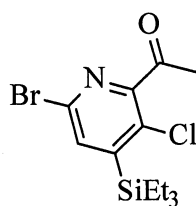
Tổng hợp hợp chất trung gian pyridin B2b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): 2-bromo-5-clo-4-(trietylsilyl)pyridin



Thêm n-butyl lithi (1,6 M trong hexan, 65,6 ml) vào dung dịch của diisopropylamin (10,6 g) trong THF (170 ml) ở -20°C trong hơn 30 phút và dung dịch này được để ấm đến 0°C và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Dung dịch này được làm lạnh một lần nữa xuống -78°C và được xử lý bằng dung dịch của 2-bromo-5-clopyridin (19,2 g) trong THF (30 ml) trong hơn 15 phút và việc khuấy được tiếp tục

trong 1 giờ. Thêm triethylclosilan (16,6 g) vào dung dịch màu nâu sẫm trong hơn 3 phút, hỗn hợp này được để ấm đến -20°C và được rót vào hỗn hợp HCl chứa nước (1 M, 110 ml) và NH_4Cl chứa nước bán bão hòa (110 ml) và được chiết bằng t-butylmetyl ete (300 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 20%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30,7 g, 86%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 306,3, 308,3, 310,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

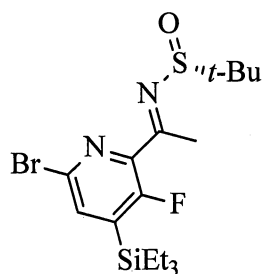
Tổng hợp hợp chất trung gian keton B3b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): 1-(6-bromo-3-clo-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)etanon



Thêm n-butyl lithi (1,6 M trong hexan, 106 ml) vào dung dịch của diisopropylamin (17,2 g) trong THF (400 ml) ở -20°C trong hơn 30 phút và dung dịch này được để ấm đến 0°C và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Dung dịch này được làm lạnh một lần nữa xuống -78°C và được xử lý bằng dung dịch của 2-bromo-5-clo-4-(triethylsilyl)pyridin B2b (40,0 g) trong THF (40 ml) trong hơn 15 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 15 phút. Thêm N,N-dimetylaxetamit (14,8 g) vào dung dịch màu đỏ đậm trong hơn 2 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 20 phút. Hỗn hợp này được để ấm đến -40°C , được rót vào hỗn hợp HCl chứa nước (1 M, 200 ml) và nước muối (200 ml) và được chiết bằng t-butylmetyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất thô ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (41,5 g).

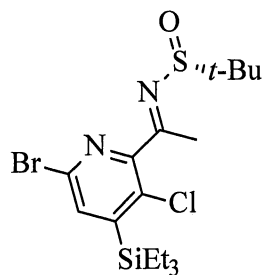
Tổng hợp hợp chất trung gian sulfinyl imin B4

B4a ($\text{R}^2 = \text{F}$): (R,E)-N-(1-(6-bromo-3-flu-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm (R)-(+)-tert-butylsulfinamit (3,26 g) và titan(IV)etoxit (11,2 g) vào dung dịch của 1-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)etanon, được điều chế theo Badiger, S. et al., đơn công bố đơn quốc tế số WO 2012095469A1, (8,13 g) trong THF (59 ml), sau đó là ở 22°C và dung dịch này được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 22°C, được xử lý bằng nước muối, huyền phù được khuấy trong 10 phút và được lọc qua dicalit. Các lớp được tách ra, lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, n-heptan/EtOAc, 5:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (7,5 g, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): m/z = 435,3, 437,3 [M+H]⁺.

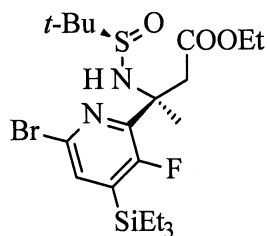
B4b (R² = Cl): (R,E)-N-(1-(6-bromo-3-clo-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



1-(6-bromo-3-clo-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)etanon B3b thô (41,5 g) được cho phản ứng với (R)-(+)-tert-butylsulfinamit theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B4a để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 - 10%), hợp chất ở đề mục (18,0 g) dưới dạng dầu màu cam. MS (ESI): m/z = 451,1, 453,1, 455,1 [M+H]⁺.

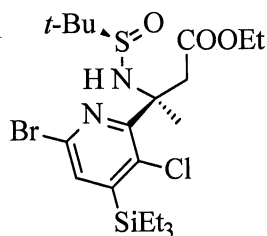
Tổng hợp hợp chất trung gian sulfinamit este B5

B5a (R² = F): (S)-Etyl 3-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat



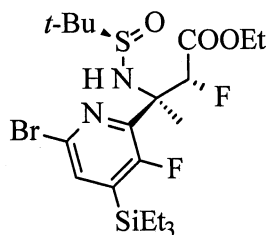
Thêm n-butyllithi (dung dịch 1,6 M trong hexan, 58,1 ml) vào dung dịch của diisopropylamit (9,41 g) trong THF (325 ml) ở -20°C và việc khuấy được tiếp tục ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch này được làm lạnh xuống -78°C , được xử lý bằng ethyl axetat (8,19 g) giữ ở nhiệt độ dưới -70°C và việc khuấy được tiếp tục ở -78°C trong 30 phút. Thêm dung dịch của clotriisopropoxytitan (24,2 g) trong THF (65 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch của (R,E)-N-(1-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)ethyliden)-2-methylpropan-2-sulfonamid B4a (13,5 g) trong THF (65 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được lọc qua dicalit, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của n-heptan/EtOAc (EtOAc 5 đến 45%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (11,5 g, 71%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 523,6, 525,6 [\text{M}+\text{H}]^+$.

B5b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): (S)-Etyl 3-(6-bromo-3-clo-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfonamido)butanoat



(R,E)-N-(1-(6-bromo-3-clo-4-(triethylsilyl)pyridin-2-yl)ethyliden)-2-metylpropan-2-sulfonamid B4b (14,0 g) được cho phản ứng với ethyl axetat theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B5a để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 - 50%), hợp chất ở đề mục (6,1 g) dưới dạng dầu màu cam. MS (ESI): $m/z = 539,2, 541,2, 543,2 [\text{M}+\text{H}]^+$. Phân đoạn thứ hai chứa nguyên liệu ban đầu (7,44 g).

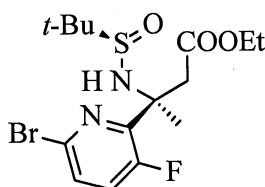
B5c (R^2 , R^4 = F): (2R,3R)-Etyl 3-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat



Kẽm hoạt tính (3,33 g, 51,0 mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (90 ml) và được gia nhiệt đến hồi lưu. Thêm từng giọt dung dịch của etyl 2-bromo-2-floaxetat (9,43 g, 6,03 ml, 51,0 mmol) và (R,E)-N-(1-(6-bromo-3-flo-4-(trietylsilyl)pyridin-2-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (11,1 g, 25,5 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) và được khuấy trong một giờ nữa ở 70°C. Loại bỏ bề dầu và ngừng phản ứng bằng cách thêm từng giọt etanol (2 ml), được lọc qua xelit và được chiết bằng EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 50 g, EtOAc 0% đến 50% trong heptan) để tạo ra hợp chất (2R,3R)-etyl 3-(6-bromo-3-flo-4-(trietylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat (9,9 g, 18,3 mmol, hiệu suất 71,7%) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): m/z = 541,6, 543,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian este B6

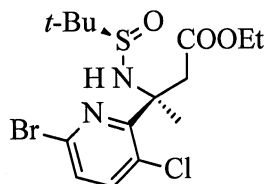
B6a (R^2 = F): (S)-Etyl 3-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat



Thêm axit axetic (2,64 g), KF (2,55 g) và DMF (100 ml) vào dung dịch của (S)-etyl 3-(6-bromo-3-flo-4-(trietylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat B5a (11,5 g) trong THF (100 ml), sau đó là ở 22°C và việc khuấy được tiếp tục ở 22°C trong 2 giờ và ở 40°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (600 ml) và dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa (600 ml), lớp hữu cơ được

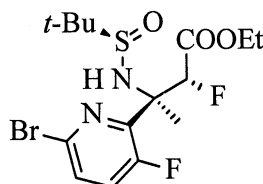
rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi (50°C, 2 mbar) để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (9,27 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 409,5, 411,5 [M+H]^+$.

B6b ($R^2 = Cl$): (S)-Etyl 3-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat



Cho (S)-etyl 3-(6-bromo-3-clo-4-(trietylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat B5b (3,7 g) phản ứng với KF theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B6a để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (3,05 g) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): $m/z = 425,1, 427,1, 429,1 [M+H]^+$.

B6c ($R^2, R^4 = F$): (2R,3R)-Etyl 3-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat

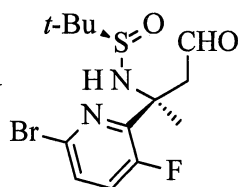


Thêm kali florua khô (2,25 g, 38,8 mmol) và axit axetic (1,16 g, 1,11 ml, 19,4 mmol) vào dung dịch của (2R,3R)-etyl 3-(6-bromo-3-flo-4-(trietylsilyl)pyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat B5c (10,5 g, 19,4 mmol) trong N,N-dimetylformamit (105 ml) và tetrahydrofuran (105 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại (2R,3R)-etyl 3-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat (6 g, 14,0 mmol, hiệu suất 72,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 427,5, 429,5 [M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian các aldehyt B7

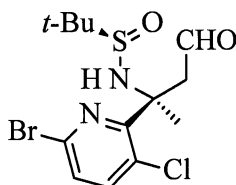
B7a ($R^2 = F$): (R)-N-((S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-

methylpropan-2-sulfinamit



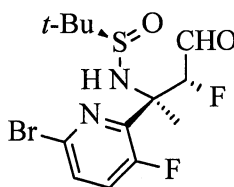
Thêm diisobutyl nhôm hydrua (1 M trong toluen, 49 ml) vào dung dịch của (S)-ethyl 3-(6-bromo-3-fluoropyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)butanoat B6a thô (8,8 g) trong diclometan (220 ml) ở -78°C trong hơn 15 phút và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa, được làm ấm đến 23°C , được lọc qua dicalit, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 100%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,0 g, 51%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): $m/z = 365,3, 367,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

B7b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): (R)-N-((S)-2-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit

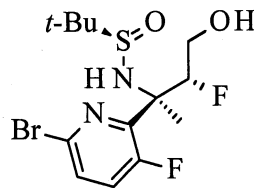


Cho (S)-ethyl 3-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)butanoat B6b thô (3,0 g) phản ứng với diisobutyl nhôm hydrua theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B7a để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 50%), hợp chất ở đề mục (2,69 g, 45%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 381,1, 383,1, 385,1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

B7c ($\text{R}^2, \text{R}^4 = \text{F}$): (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Bước 1: (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

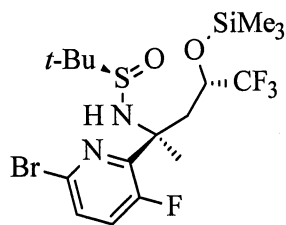


Thêm từng giọt dung dịch lithi bohrydua 2 M trong THF (7,25 ml, 14,5 mmol) vào dung dịch của (2R,3R)-etyl 3-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-2-flobutanoat B6c (4,13 g, 9,67 mmol) và etanol (445 mg, 564 μ l, 9,67 mmol, đương lượng: 1,00) trong tetrahydrofuran (26,6 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không tạo ra (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,65 g, 9,47 mmol, hiệu suất 98,0%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 385,2, 387,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Thêm Dess-Martin periodinan (4,82 g, 11,4 mmol) vào dung dịch của sản phẩm từ bước 1 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-hydroxybutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,65 g, 9,47 mmol) trong diclometan (114 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm 300 ml ete và khuấy trong 20 phút, lọc chất rắn và rửa bằng ete, được chiết bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại chất rắn màu trắng, chất này được nghiền mịn với DCM, lọc chất rắn và làm bay hơi toàn bộ lớp hữu cơ để tạo ra 3,7 g bột màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 50 g, EtOAc 0% đến 70% trong heptan) để tạo ra hợp chất (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,36 g, 6,16 mmol, hiệu suất 65,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 383,1, 385,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian trimetylsilyl ete B8

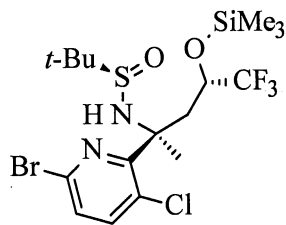
B8a ($\text{R}^2 = \text{F}$): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm (triflometyl)trimetylsilan (1,56 g) và tetrametylamoni florua (51,2 mg) vào dung dịch của (R)-N-((S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B7a (2,0 g) trong THF (40 ml) ở -28°C và tiếp tục khuấy dung dịch màu vàng trong 1 giờ. Thêm một phần tetrametylamoni florua nữa (564 mg) và tiếp tục khuấy ở -20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa (100 ml) và EtOAc (200 ml), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của AcOEt trong heptan, EtOAc 17-25%) để tạo ra hỗn hợp 1:1 không thể tách ra của hợp chất ở đề mục và rượu được khử bảo vệ của nó (1,10 g) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): $m/z = 507,3, 509,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Phân đoạn rửa giải chậm hơn chứa rượu epimeric, (R)-N-((2S,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,40 g) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI): $m/z = 435,3, 437,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

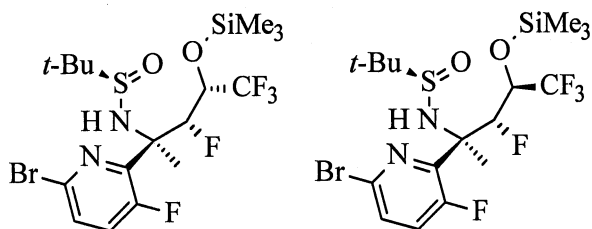
B8b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



(R)-N-((S)-2-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B7b (1,10 g) được cho phản ứng với (triflometyl)trimetylsilan theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B8a để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 15 đến 35%), epime không mong muốn rửa giải nhanh hơn, (R)-N-((2S,4R)-2-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (165 mg, 11%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): $m/z = 523,0, 525,0, 527,0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Phân đoạn rửa giải chậm hơn chứa hợp chất ở đề mục (0,67 g, 44%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): $m/z = 523,0, 525,0, 527,0$ $[M+H]^+$.

B8c ($R^2, R^4 = F$): (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit và B8d ($R^2, R^4 = F$) (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



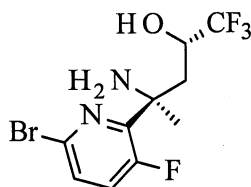
Thêm (triflometyl)trimetylsilan (1,52 g, 1,71 ml, 10,7 mmol, đương lượng: 2) tiếp theo là thêm tetrabutylamoni florua (TBAF, 1 M trong THF) (534 μ l, 534 μ mol) vào dung dịch của (R)-N-((2R,3R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-flo-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B7c (2,047 g, 5,34 mmol) trong tetrahydrofuran (30,7 ml) ở -20°C và hỗn hợp này được khuấy ở -20°C trong 2 giờ. Được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 50% trong heptan) để tạo ra hợp chất (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8d (432 mg, 822 μ mol, hiệu suất 15,4%) dưới dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn và (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8c (495 mg, 942 μ mol, hiệu suất 17,6%) dưới dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn. (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit khác nữa (376 mg, 830 μ mol, hiệu suất 15,5%) cũng được phân lập.

B8c: MS (ESI): $m/z = 525,1, 527,1$ $[M+H]^+$; B8d: MS (ESI): $m/z = 525,1, 527,1$ $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian rượu amino B9

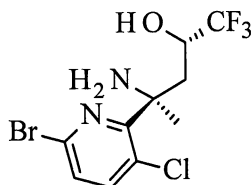
B9a ($R^2 = F$): (2S,4S)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-

2-ol



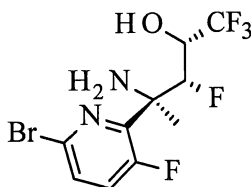
Thêm axit clohydric (4 M trong dioxan, 2,5 ml) vào hỗn hợp 1:1 của (R)-N-((2S,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8a và rượu được khử bảo vệ của nó (1,07 g) trong dioxan (38 ml) ở 22°C và việc khuấy dung dịch được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước đá, độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (0,70 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z = 331,3, 333,3 [M+H]⁺.

B9b (R² = Cl): (2S,4S)-4-amino-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol



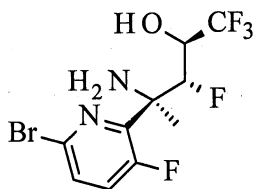
(R)-N-((2S,4S)-2-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-5,5,5-triflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8b (0,56 g) được loại bảo vệ bằng axit clohydric theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B9a để tạo ra hợp chất thô ở đề mục (345 mg, 93%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): m/z = 347,4, 349,4, 351,4 [M+H]⁺.

B9c (R², R⁴ = F): (2S,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetrafpentan-2-ol



Thêm HCl đặc (495 mg, 309 μ l, 3,77 mmol) vào dung dịch của (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-(trimetylsilyloxy)pentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8c (495 mg, 942 μ mol) trong tetrahydrofuran (19 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 40% trong heptan) để tạo ra hợp chất (2S,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetraflo-pentan-2-ol (95 mg, 272 μ mol, hiệu suất 28,9%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 349,1, 351,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

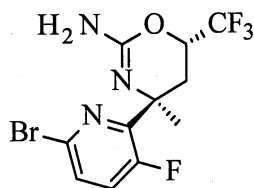
B9d ($\text{R}^2, \text{R}^4 = \text{F}$): (2R,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetraflo-pentan-2-ol



Thêm từng giọt HCl (4 M trong dioxan) (375 μ l, 1,5 mmol) vào dung dịch của (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit B8d (680 mg, 1,5 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 50% trong heptan) để tạo ra 373 mg chất màu trắng ở đó chất phụ trợ không đối xứng được chuyển vào nhóm hydroxyl. Được hoà tan trong MeOH (10 ml), được làm lạnh xuống 0°C , thêm lượng dư 3 M NaOH và được khuấy trong 30 phút. Được chiết bằng nước và EtOAc, làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi hoàn toàn. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc trong heptan, 0 đến 50%) để tạo ra hợp chất (2R,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetraflo-pentan-2-ol (373 mg, 1,07 mmol, hiệu suất 71,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 349,1, 351,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

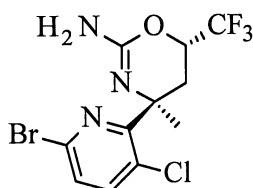
Tổng hợp hợp chất trung gian aminooxazin B10

B10a ($R^2 = F$): (4S,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin



Thêm dung dịch của Br-CN trong axetonitril (5 M, 0,61 ml) vào dung dịch của (2S,4S)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol B9a (670 mg) trong etanol (14 ml) ở 22°C và hỗn hợp này được gia nhiệt trong bình được gắn kín đến 85°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được phân bố giữa dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bán bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 20 đến 80%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (255 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 356,4, 358,4 [\text{M}+\text{H}]^+$.

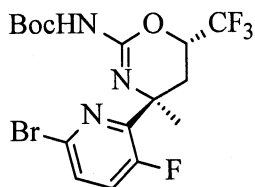
B10b ($R^2 = \text{Cl}$): (4S,6S)-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin



Cho (2S,4S)-4-amino-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflopentan-2-ol B9b (335 mg) phản ứng với Br-CN theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B10a để tạo ra hợp chất ở đề mục (148 mg, 41%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 372,0, 374,0, 376,0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

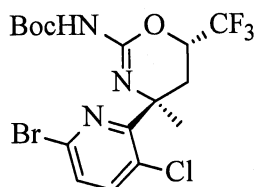
Tổng hợp hợp chất trung gian Boc-aminooxazin B11

B11a ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



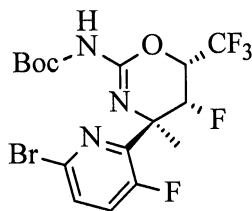
Thêm N,N-diisopropyletylamin (124 mg) và Boc-anhydrua (180 mg) vào dung dịch của (4S,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin B10a (245 mg) trong diclometan (5 ml) ở 22°C và việc khuấy được tiếp tục trong 15 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 100%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (276 mg, 88%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z = 456,3, 458,3 [M+H]⁺.

B11b (R² = Cl): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat

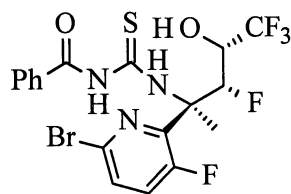


Cho (4S,6S)-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin B10b (27 mg) phản ứng với Boc-anhydrua theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B11a để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 20%), hợp chất ở đề mục (27 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): m/z = 472,2, 474,2, 476,2 [M+H]⁺.

B11c (R², R⁴ = F): tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat

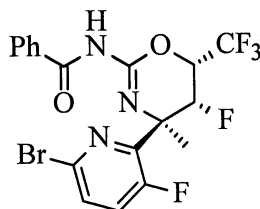


Bước 1: N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamoithieryl)benzamidit



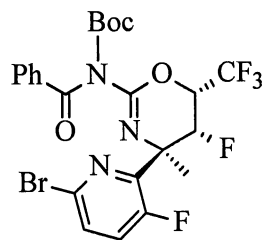
Thêm benzoyl isothioxyanat (67,8 mg, 55,9 μl , 415 μmol) vào dung dịch của (2S,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetraflo-pentan-2-ol B9c (145 mg, 415 μmol) trong tetrahydrofuran (14 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 40% trong heptan) để tạo ra hợp chất N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamothioyl)benzamid (203 mg, 396 μmol , hiệu suất 95,4%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 512,1, 514,1 [M+H]^+$.

Bước 2: N-((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamid



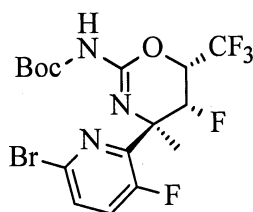
Thêm EDC·HCl (114 mg, 594 μmol) vào dung dịch của N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamothioyl)benzamid (từ bước 1 ở trên) (203 mg, 396 μmol) trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 30% trong heptan) để tạo ra hợp chất N-((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamid (157 mg, 328 μmol , hiệu suất 82,9%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 478,2, 480,2 [M+H]^+$.

Bước 3: tert-Butyl benzoyl((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbamamat



Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (Boc_2O) (78,8 mg, 83,8 μl , 361 μmol) và triethylamin (36,5 mg, 50,3 μl , 361 μmol), tiếp theo là thêm 4-dimethylaminopyridin (8,02 mg, 65,7 μmol) vào dung dịch của N-((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamidat (từ bước 2 ở trên) (157 mg, 328 μmol) trong tetrahydrofuran (15,4 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không ở nhiệt độ môi trường còn lại dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 35% trong heptan) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl benzoyl((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbammat (129 mg, 223 μmol , hiệu suất 67,9%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 578,2, 580,2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

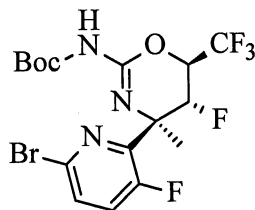
Bước 4: *tert*-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



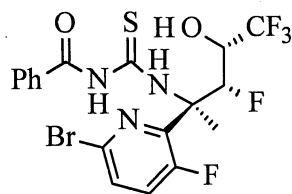
Thêm amoniac 7 M trong MeOH (3,19 ml, 22,3 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl benzoyl((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbammat (từ bước 3 ở trên) (129 mg, 223 μmol) trong metanol (10 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không ở nhiệt độ môi trường còn lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 60% trong heptan) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl (4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat (75 mg, 158 μmol , hiệu suất 70,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS

(ESI): $m/z = 474,1, 476,1 [M+H]^+$.

B11d ($R^2, R^4 = F$): tert-Butyl (4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-fluoro-4-methyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamamat

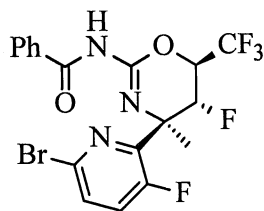


Bước 1: N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamothioyl)benzamidit



Thêm benzoyl isothioxyanat (174 mg, 144 μ l, 1,07 mmol) vào dung dịch của (2S,3R,4R)-4-amino-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-1,1,1,3-tetraflo-pentan-2-ol B9d (373 mg, 1,07 mmol) trong tetrahydrofuran (35 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 40% trong heptan) để tạo ra hợp chất N-((2R,3R,4R)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamothioyl)benzamidit (473 mg, 923 μ mol, hiệu suất 86,4%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 512,1, 514,1 [M+H]^+$.

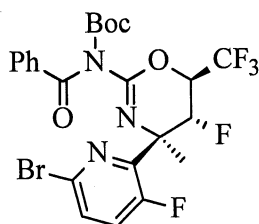
Bước 2: N-((4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-fluoro-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamidit



Thêm EDC·HCl (265 mg, 1,38 mmol) vào dung dịch của N-((2R,3R,4S)-2-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3,5,5,5-tetraflo-4-hydroxypentan-2-ylcarbamothioyl)

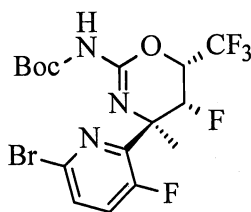
benzamid (từ bước 1 ở trên) (473 mg, 923 μmol) trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 30% trong heptan) để tạo ra hợp chất N-((4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamid (330 mg, 690 μmol , hiệu suất 74,7%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 478,2, 480,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Bước 3: tert-Butyl benzoyl((4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbamate



Thêm di-tert-butyl dicarbonat (Boc_2O) (166 mg, 176 μl , 759 μmol) và triethylamin (76,8 mg, 106 μl , 759 μmol), tiếp theo là thêm 4-dimethylaminopyridin (16,9 mg, 138 μmol) vào dung dịch của N-((4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)benzamid (từ bước 2 ở trên) (330 mg, 690 μmol) trong tetrahydrofuran (32,4 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Loại bỏ dung môi trong chân không ở nhiệt độ môi trường còn lại dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 35% trong heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl benzoyl((4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbamate (399 mg, 690 μmol , hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 578,2, 580,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Bước 4: tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate

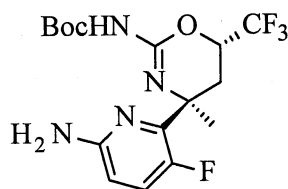


Thêm amoniac 7 M trong MeOH (9,86 ml, 69,0 mmol) vào dung dịch của tert-

butyl benzoyl((4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-yl)carbammat (từ bước 3 ở trên) (399 mg, 690 μ mol) trong metanol (20 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không ở nhiệt độ môi trường còn lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, EtOAc 0% đến 60% trong heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl (4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat (237 mg, 500 μ mol, hiệu suất 72,4%) dưới dạng dầu không màu. MS (ESI): $m/z = 474,1, 476,1 [M+H]^+$.

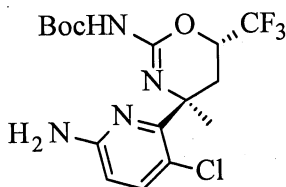
Tổng hợp hợp chất trung gian Boc-aminopyridin B12

B12a ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



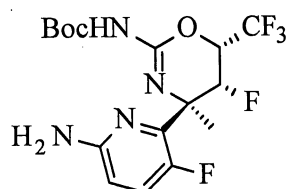
Thêm natri azit (199 mg), đồng (I) iodua (29 mg), natri L-ascorbat (15,2 mg) và trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (33 mg) vào dung dịch của tert-butyl (4S,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B11a (175 mg) trong etanol (5,4 ml) và nước (2,4 ml) ở 23°C và việc khuấy dung dịch màu xanh nhạt được tiếp tục ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 25 đến 40%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (82 mg, 54%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 393,5 [M+H]^+$.

B12b ($R^2 = \text{Cl}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-clopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



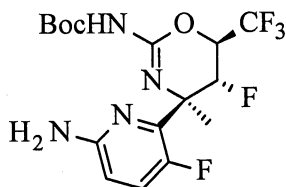
Cho tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-bromo-3-clopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B11b (25 mg) phản ứng với natri azit theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B12a để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của AcOEt trong heptan, EtOAc 10 - 50%), hợp chất ở đề mục (9 mg, 42%) dưới dạng bột không màu. MS (ESI): $m/z = 409,2, 411,2 [M+H]^+$.

B12c (R², R⁴ = F): tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



Thêm natri azit (82,3 mg, 1,27 mmol), natri L-ascorbat (6,27 mg, 31,6 μ mol), trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (13,5 mg, 15,0 μ l, 94,9 μ mol) và đồng (I) iodua (12,0 mg, 63,3 μ mol) vào dung dịch của tert-butyl (4R,5R,6S)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B11c (75 mg, 158 μ mol) trong dioxan (3,00 ml) và nước (1,00 ml) ở nhiệt độ trong phòng sau 10 phút là chất màu xanh lá cây-xanh nước biển sẫm, hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Một lần nữa thêm natri L-ascorbat (6,27 mg, 31,6 μ mol), trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (13,5 mg, 15,0 μ l, 94,9 μ mol) và đồng (I) iodua (12,0 mg, 63,3 μ mol) và tiếp tục khuấy ở 70°C trong 30 phút nữa. Được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu xanh lá cây sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 40% trong heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl (4R,5R,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat (29 mg, 70,7 μ mol, hiệu suất 44,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 411,2 [M+H]^+$.

B12d (R², R⁴ = F): tert-Butyl (4R,5R,6R)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



Thêm natri azit (260 mg, 4,00 mmol), natri L-ascorbat (19,8 mg, 100 μ mol), trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (42,7 mg, 47,3 μ l, 300 μ mol) và đồng (I) iodua (38,1 mg, 200 μ mol) vào dung dịch của tert-butyl (4R,5R,6R)-4-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B11d (237 mg, 500 μ mol) trong dioxan (3,00 ml) và nước (1,00 ml) ở nhiệt độ trong phòng sau 10 phút là chất màu xanh lá cây-xanh nước biển sẫm, hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Một lần nữa thêm natri L-ascorbat (19,8 mg, 100 μ mol), trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (42,7 mg, 47,3 μ l, 300 μ mol) và đồng (I) iodua (38,1 mg, 200 μ mol) và tiếp tục khuấy ở 70°C trong 30 phút nữa. Được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong chân không còn lại dầu màu xanh lá cây sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 40% trong heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl (4R,5R,6R)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat (50 mg, 122 μ mol, hiệu suất 24,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): m/z = 411,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian Boc-amit A15 và B13 và hợp chất amit I được loại bảo vệ

Quy trình chung cho phản ứng liên hợp giữa Boc-aminopyridin A14 hoặc B12 với axit để tạo ra Boc-amit A15 hoặc B13

Phương pháp T3P: Thêm T3P (50% trong EtOAc, 0,09 ml, 0,15 mmol) vào dung dịch của Boc-aminopyridin A14 hoặc B12 (0,10 mmol) và axit (0,2 mmol) trong EtOAc (1,2 ml) ở 22°C và việc khuấy được tiếp tục 2 giờ. Thêm một phần khác của T3P (0,05 ml, 0,08 mmol) và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất Boc-amit A15 hoặc B13.

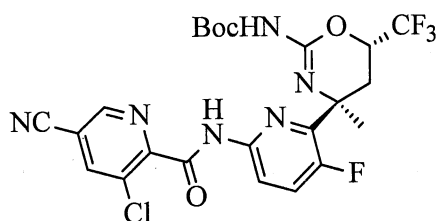
Phương pháp thuốc thử Ghosez: Thêm từng giọt 1-clo-N,N,2-

trimethylpropenylamin (chất phản ứng Ghosez) (52,8 mg, 395 μ mol, đương lượng: 3) vào huyền phù của axit (197 μ mol, đương lượng: 1,5) trong diclometan khô (1,5 ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó thêm hỗn hợp này vào dung dịch của Boc-aminopyridin A14 hoặc B12 (132 μ mol, đương lượng: 1,00) và diisopropyletylamin (51,0 mg, 69,0 μ l, 395 μ mol, đương lượng: 3) trong diclometan khô (1,5 ml) ở 0°C. Bể đá được tháo bỏ và hỗn hợp này được khuấy từ 1 đến 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm bay hơi hoàn toàn ở nhiệt độ môi trường và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất Boc-amit A15 hoặc B13.

Quy trình chung để loại bảo vệ của Boc-amit A15 hoặc B13 thành amit I

Thêm axit trifloaxetic (1,2 mmol) vào dung dịch của Boc-amit A15 hoặc B13 (0,04 mmol) trong diclometan (0,5 ml) ở 22°C và việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và được làm bay hơi một lần nữa. Phần cặn được nghiền mịn với dietyl ete/pentan, huyền phù được lọc và phần cặn được làm khô để tạo ra hợp chất amit I. Xử lý theo cách khác thu được bazơ tự do: Sau khi khuấy trong 16 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch NaHCO₃ bão hòa, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na₂SO₄. Lọc và loại bỏ dung môi trong chân không còn lại sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất amit I.

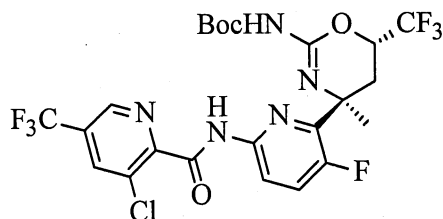
B13a-1 ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3-clo-5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat



tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B12a (39 mg) được kết hợp với axit 3-clo-5-xyano-pyridin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO₂, gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (17 mg,

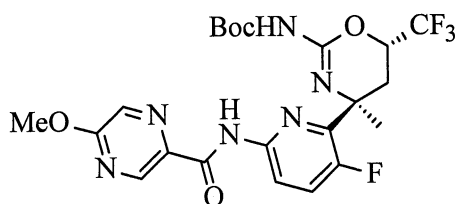
30%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 557,6, 559,6 [M+H]^+$.

B13a-2 ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3-clo-5-(triflometyl)picolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat



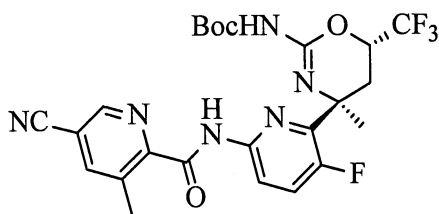
tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B12a (39 mg) được kết hợp với axit 3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (26 mg, 44%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 600,3, 602,3 [M+H]^+$.

B13a-3 ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-metoxypyrazin-2-carboxamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat



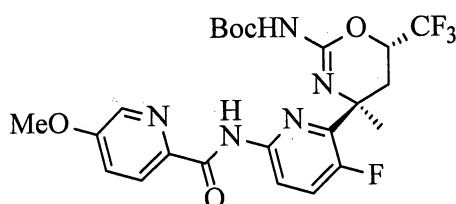
tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B12a (39 mg) được kết hợp với axit 5-metoxypyrazin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của AcOEt trong heptan, EtOAc 5 - 50%), hợp chất ở đề mục (14 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 529,4 [M+H]^+$.

B13a-4 ($R^2 = F$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(5-xyano-3-metylpicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat



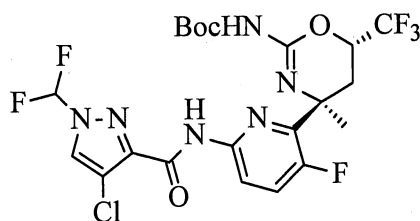
tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate B12a (39 mg) được kết hợp với axit 5-xyano-3-metyl-pyridin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (22 mg, 41%) dưới dạng bột không màu. MS (ESI): $m/z = 537,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B13a-5 ($\text{R}^2 = \text{F}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-metoxypicolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate



tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate B12a (39 mg) được kết hợp với axit 5-metoxypyridin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (16 mg, 30%) dưới dạng bột không màu. MS (ESI): $m/z = 528,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

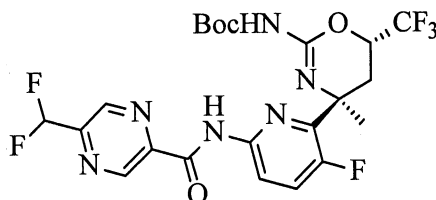
B13a-6 ($\text{R}^2 = \text{F}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate



tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate B12a (39 mg) được kết hợp với axit 4-clo-1-

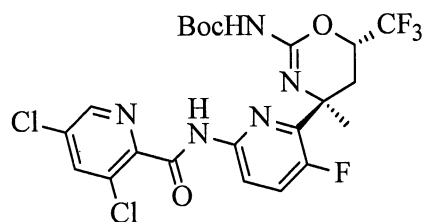
(diflometyl)pyrazol-3-carboxylic, được điều chế theo H. Hilpert et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56, 3980, theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (26 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 571,5, 573,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B13a-7 ($\text{R}^2 = \text{F}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát



tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát B12a (39 mg) được kết hợp với axit 5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxylic, được điều chế theo WO2009091016, theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (30 mg, 55%) dưới dạng bột không màu. MS (ESI): $m/z = 549,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

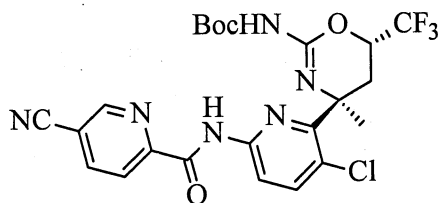
B13a-8 ($\text{R}^2 = \text{F}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3,5-diclopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát



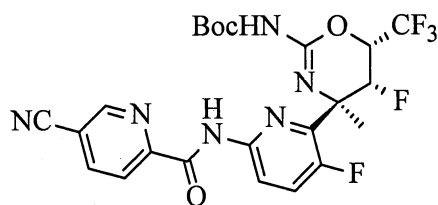
tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát B12a (39 mg) được kết hợp với axit 3,5-diclopopyridin-2-carboxylic theo phương pháp T3P để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 5 đến 50%), hợp chất ở đề mục (26 mg, 46%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 566,5, 568,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B13a-9 ($\text{R}^2 = \text{F}$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-(flometoxy)picolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamát

B13b ($R^2 = Cl$): tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-clo-6-(5-xyanopicolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate

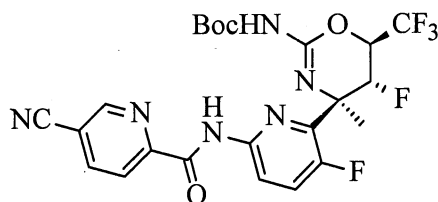


B13c-1 (R^2 , R^4 = F): tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate



tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate B12c (29 mg, 70,7 μ mol) được kết hợp với axit 5-xyanopicolinic theo phương pháp thuốc thử Ghosez để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 45%), hợp chất ở đề mục (23 mg, 42,6 μ mol, hiệu suất 60,2%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 541,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B13d-1 (R^2 , $\text{R}^4 = \text{F}$): tert-Butyl (4R,5R,6R)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate



tert-Butyl (4R,5R,6R)-4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate B12d (54 mg, 132 μ mol) được kết hợp với axit 5-xyanopicolinic theo phương pháp thuốc thử Ghosez để tạo ra, sau khi sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 45%), hợp chất ở đề mục (55 mg, 102 μ mol, hiệu suất 77,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 541,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 1

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit

Thêm TFA (105 mg, 70,8 μ l, 919 μ mol, đương lượng: 30) vào dung dịch của tert-butyl (4S,6S)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamate (16 mg, 30,6 μ mol, đương lượng: 1,00) trong diclometan (0,5 ml) ở 10°C. Dung dịch phản ứng màu vàng nhạt được khuấy ở 23°C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó được bazơ hóa

bằng dung dịch Na_2CO_3 1 N lạnh như đá, được khuấy trong 15 phút ở 10°C , sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat, được rửa bằng các lớp hữu cơ được thu gom bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, 5 g, etyl axetat 0-50% trong heptan, sau đó MeOH 0-10% trong etyl axetat) để tạo ra hợp chất N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit (9,5 mg, 22,5 μmol , hiệu suất 73,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): $m/z = 423,6$ $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 2

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3-clo-5-xyanopicolinamit

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3-clo-5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a (18 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (14 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 457,1, 459,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3-clo-5-(triflometyl)picolinamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3-clo-5-(triflometyl)picolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-2 (26 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (27 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): $m/z = 500,3, 501,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-metoxypyrazin-2-carboxamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-3 (14 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (14 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 429,6$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyano-3-metylpicolinamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(5-xyano-3-metylpicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-4 (20 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (21 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 437,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 6

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-metoxypicolinamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-metoxypicolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-5 (16 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (9 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 428,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 7

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-6 (23 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (14 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 471,5, 473,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 8

N-(6-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13a-7 (21 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (18 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 449,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 9

N-(6-(((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-3,5-diclopicolinamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(6-(3,5-diclopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B13a-8 (26 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (21 mg, 90%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI): $m/z = 466,4, 468,4, 470,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 10

N-(6-(((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-(flometoxy)picolinamit, muối với axit trifloaxetic

tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-flo-6-(5-(flometoxy)picolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B13a-9 (16 mg) được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất ở đề mục (16 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 11

N-(6-(((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-clopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit

tert-Butyl (4S,6S)-4-(3-clo-6-(5-xyanopicolinamido)pyridin-2-yl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B13b (4 mg) được loại bảo vệ bằng CF_3COOH và được làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (pha NH_2 từ Biotage, gradien của EtOAc trong heptan, EtOAc 0 đến 50%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 439,2, 441,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 12

N-(6-(((4R,5R,6S)-2-amino-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit

tert-Butyl (4R,5R,6S)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbamat B13c-1 (23 mg, 42,6

μmol) được khử bảo vệ và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 100% trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (12 mg, 27,3 μmol , 64,0% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): $m/z = 441,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

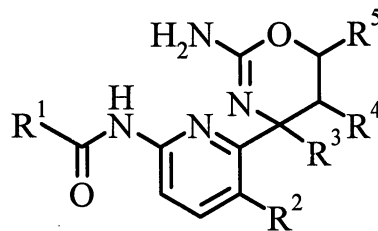
Ví dụ 13

N-(6-((4R,5R,6R)-2-amino-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit

tert-Butyl (4R,5R,6R)-4-(6-(5-xyanopicolinamido)-3-flopyridin-2-yl)-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-ylcarbammat B13d-1 (55 mg, 102 μmol) được khử bảo vệ và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, EtOAc 0% đến 100% trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 68,1 μmol , hiệu suất 66,9%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI): $m/z = 441,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I:



I,

trong đó:

R¹ là 5-xiano-pyridin-2-yl;

R² là F;

R³ là metyl,

R⁴ là flo,

R⁵ là triflometyl;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(6-((4R, 5R, 6R)-2-amino-5 -flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit, và

N-(6-((4R,5R,6S)-2-amino-5-flo-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-5-flopyridin-2-yl)-5-xyanopicolinamit,

hoặc muối được dụng của nó.

3. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc điểm 2 và chất mang được dụng.

4. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc điểm 2 và chất phụ trợ được dụng.