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

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

(11) **1-0031265**

(51)[7] **C07D 417/10**

(13) **B**

(21) 1-2016-02641 (22) 17/12/2014

(86) PCT/IB2014/067027 17/12/2014 (87) WO 2015/092713 A1 25/06/2015

(30) 61/917,466 18/12/2013 US; 61/980,091 16/04/2014 US

(45) 25/03/2022 408 (43) 25/11/2016 344A

(73) 1. GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
2. ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, United Kingdom

(72) BOEHM, Jeffrey Charles (US); DAVIES, Thomas Glanmor (GB); WOOLFORD, Alison Jo-anne (GB); GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary (GB); WILLEMS, Hendrika Maria Gerarda (GB); NORTON, David (GB); SAXTY, Gordon (GB); HEIGHTMAN, Thomas Daniel (GB); LI, Tindy (US); KERNS, Jeffrey K. (US); DAVIS, Roderick S. (US); YAN, Hongxing (CN).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẤT ĐIỀU HÒA NRF2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các chất đồng đẳng bis aryl và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất đồng đẳng bis aryl làm chất điều hòa Nrf2 và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nrf2 (yếu tố thứ 2 liên quan đến NF-E2) là thành viên của họ cap-n-collar (CNC) của các yếu tố phiên mã có mô tip khóa kéo gốc leucin đặc trưng (characteristic basic-leucine zipper motif). Trong các điều kiện bazơ, mức Nrf2 được kiểm soát chặt chẽ bởi gen kìm hãm được liên kết xytosolic actin, KEAP1 (protein 1 liên kết ECH giống Kelch), mà liên kết với Nrf2 và hướng nó đến quá trình ubiquityl hóa và thoái biến proteasome thông qua phức E3-ubiquitin ligaza gốc Cul3. Trong điều kiện mất cân bằng oxy hóa, DJ1 (PARK7) được hoạt hóa và làm ổn định protein Nrf2 bằng cách ngăn Nrf2 tiếp xúc với KEAP1. Ngoài ra, sự biến đổi của các xystein phản ứng trên KEAP1 có thể gây ra sự thay đổi về cấu tạo trong KEAP1 mà làm thay đổi liên kết Nrf2 và giúp ổn định Nrf2. Vì thế, các mức Nrf2 trong dung dịch bào tương là thấp ở điều kiện bình thường nhưng hệ thống này được thiết kế để đáp ứng ngay lập tức đối với sự mất cân bằng môi trường bằng cách gia tăng hoạt tính Nrf2.

Hoạt tính Nrf2 thấp một cách không thích hợp mặc dù mất cân bằng oxy hóa tiến triển có vẻ là cơ chế sinh bệnh học mà là căn nguyên của bệnh nghẽn phổi mãn tính (COPD). Điều này có thể là kết quả của việc thay đổi cân bằng giữa chất điều hòa Nrf2 với cả sự thiếu hụt không thích hợp các chất điều hòa dương như DJ1 lẫn sự quá dư thừa các chất điều hòa âm như Keap1 và Bach1. Vì thế, việc phục hồi hoạt tính Nrf2 trong phổi của các bệnh nhân COPD sẽ làm hồi phục sự mất cân bằng và giảm các quá trình có hại như cơ chế gây chết tế bào cấu trúc (bao gồm các tế bào nội mô và biểu mô phế nang) và viêm. Kết quả của tác dụng này sẽ là tăng cường bảo vệ tế bào, bảo toàn cấu trúc phổi và phục hồi cấu trúc trong phổi COPD, vì thế làm chậm sự tiến triển của bệnh. Do vậy, chất điều biến Nrf2 có thể điều trị COPD (Boutten,A., et al. 2011. *Trends Mol. Med.* 17:363-371) và các bệnh đường hô hấp khác, bao gồm bệnh hen suyễn và bệnh xơ phổi (Cho, H. Y., và Kleeberger, S. R. 2010. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244:43-56).

Một ví dụ về hoạt tính Nrf2 thấp một cách không thích hợp được tìm thấy trong các đại thực bào phổi từ các bệnh nhân COPD. Các tế bào này đã gây tổn hại thực bào vi khuẩn so với các tế bào tương tự từ các bệnh nhân đối chứng, và tác dụng này bị đảo ngược bằng cách bổ sung các chất hoạt hóa Nrf2 in vitro. Vì thế, ngoài các tác dụng đề cập ở trên, việc khôi phục hoạt tính Nrf2 thích hợp cũng có thể làm giảm sự trầm trọng của COPD nhờ sự giảm nhiễm trùng phổi. Điều này được thực hiện nhờ chất hoạt hóa Nrf2, Sulforaphan, mà làm tăng sự biểu hiện của thụ thể đại thực bào có cấu trúc chứa collagen (MARCO) bởi các đại thực bào COPD và các đại thực bào túi phổi từ chuột bị phơi nhiễm khói thuốc lá, nhờ đó cải thiện thực bào nhiễm khuẩn tế bào (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza không định typ*) và thanh lọc vi khuẩn cả *ex vivo* lẫn *in vivo.* (Harvey, C. J., et al. 2011. *Sci. Transl. Med.* 3:78ra32).

Khả năng điều trị đích Nrf2 trong phổi là không chỉ giới hạn ở COPD. Hơn nữa, hướng đích đến đường Nrf2 có thể điều trị cho các bệnh phổi và đường hô hấp khác ở người mà có biểu hiện của các yếu tố mất cân bằng oxy hóa như hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ozon, khí thải diesel và phơi nhiễm nghề nghiệp, bệnh xơ nang, viêm phổi cấp (ví dụ, do virut (Noah, T.L. et al. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671), vi khuẩn hoặc nấm), viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, và bệnh xơ nang (CF, Chen, J. et al. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367).

Phép điều trị mà hướng đích đến đường Nrf2 cũng có nhiều tác dụng tiềm năng ngoài tác dụng trên phổi và hệ hô hấp. Nhiều trong số các bệnh mà chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu ích là các bệnh tự miễn (bệnh vẩy nến, IBD, MS), gợi ý rằng nói chung chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu ích đối với các bệnh tự miễn.

Trong lâm sàng, thuốc hướng đích đến đường Nrf2 (bardoxolon metyl) thể hiện hiệu quả ở các bệnh nhân tiểu đường mắc bệnh thần kinh do tiểu đường / bệnh thận mãn tính (CKD) (Aleksunes,L.M., et al. 2010. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335:2-12), mặc dù các thử nghiệm pha III với thuốc này ở các bệnh nhân mà giai đoạn bệnh CKD nghiêm trọng nhất đã chấm dứt. Ngoài ra, có bằng chứng để hoài nghi rằng liệu pháp này sẽ có hiệu quả đối với tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp khác (AKI) (Shelton, L.M., et al. 2013. *Kidney International.* 84(6), 1090-1095), và bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận.

Trong lĩnh vực tim mạch, bardoxolon metyl hiện đang trong quá trình nghiên cứu trên bệnh nhân mắc bệnh tăng áp phổi và vì thế thuốc đích Nrf2 bằng các cơ chế khác cũng có thể hữu ích đối với bệnh này. Ngoài ra, nó có thể có ích với nhiều bệnh về tim mạch khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ vữa động mạch, cao huyết áp, và suy tim (Oxidative Medicine và Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 104308, 10 trang).

Thuốc hoạt hóa Nrf2 cũng có thể hữu ích trong việc điều trị nhiều bệnh thoái hóa thần kinh gồm bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) (Brain Res. 2012 Mar 29;1446:109-18. 2011.12.064. Epub 2012 Jan 12.), bệnh tự kỷ (Singh, K., et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(43):15550-15555.), và đa xơ cứng (MS). Nhiều mẫu *in vivo* cho thấy chuột Nrf2 KO nhậy cảm hơn với các chấn thương gây độc thần kinh so với các chuột đối chứng thể hoang dại. Việc điều trị chuột bằng chất hoạt hóa Nrf2 tert-butylhydroquinon (tBHQ) làm giảm tổn thương vỏ não ở chuột ở mẫu bệnh thiếu máu não, và các mức glutathion vỏ não tăng ở Nrf2 thể hoang dại nhưng không tăng ở mẫu chuột KO sau khi sử dụng tBHQ (Shih, A.Y.,et al. 2005. *J. Neurosci.* 25: 10321–10335). Tecfidera™ (dimetyl fumarat), mà hoạt hóa Nrf2 trong số các đích khác, được cấp phép ở Hoa Kỳ để điều trị bệnh đa xơ cứng dạng tái phát-thuyên giảm (MS). Đã có báo cáo rằng việc hoạt hóa Nrf2 cũng có thể hữu ích điều trị các ca bệnh mất điều hòa Friedreich, mà làm tăng độ nhậy cảm với sự mất cân bằng oxy hóa và làm suy yếu hoạt hóa Nrf2 (Paupe V., et al, 2009. PLoS One; 4(1):e4253.

Có bằng chứng tiền lâm sàng về vai trò bảo vệ đặc hiệu của đường Nrf2 ở các mẫu bệnh viêm loét đại tràng (IBD, bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng) và/hoặc ung thư ruột già (Khor,T.O., et al 2008. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 1:187-191).

Thoái hóa điểm vàng do tuổi già (AMD) là nguyên nhân thường thấy của việc mất thị giác ở người trên 50 tuổi. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chính cho sự tiến triển của bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (dạng khô) không có mạch máu mới và có lẽ cũng là bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già (dạng ướt) có mạch máu mới. Những phát hiện *in vitro* và ở các mẫu tiền lâm sàng ủng hộ quan điểm rằng đường Nrf2 tham gia vào đáp ứng chống oxy hóa của tế bào biểu mô võng mạc và điều biến quá trình viêm ở các mẫu tiền lâm sàng về thương tổn mắt (Schimel, et al. 2011. *Am. J. Pathol.* 178:2032-2043). Loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD) là bệnh mù có tiến triển đặc trưng bởi việc gây chết tế bào nội mô giác mạc. Đó là bệnh do tuổi già và do gia tăng sự mất

cân bằng oxy hóa liên quan đến các mức biểu hiện và/hoặc chức năng Nrf2 thấp (Bitar,M.S., et al. 2012. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813). Ngoài ra, chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu ích trong viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) là bệnh do quá trình tích tụ chất béo, viêm, và tổn thương gan mà xảy ra ở bệnh nhân không uống hoặc uống ít rượu. Ở các mẫu tiền lâm sàng, sự phát triển của NASH tăng rất nhanh ở mẫu chuột KO thiếu Nrf2 khi cho thử chế độ ăn thiếu methionin và cholin (Chowdhry S., et al. 2010. *Free Rad. Biol. & Med.* 48:357-371). Việc sử dụng chất hoạt hóa Nrf2 oltipraz và NK-252 ở chuột bị bỏ đói được xác định là axit amin L thiếu choline làm giảm đáng kể sự tiến triển các bất thường về mô, đặc biệt là bệnh xơ gan (Shimozono R. et al. 2012. *Molecular Pharmacology*. 84:62-70). Các bệnh gan khác mà có thể phải chịu sự điều biến Nrf2 là bệnh gan do ngộ độc (ví dụ, bệnh gan do axetaminophen), viêm gan do virut, và xơ gan (Oxidative Medicine và Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 763257, 9 trang).

Các nghiên cứu gần đây đã bắt đầu làm sáng tỏ vai trò của ROS trong các bệnh về da như bệnh vẩy nến. Một nghiên cứu ở bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến đã chỉ ra sự gia tăng malondialdehyt huyết thanh và các sản phẩm cuối chứa oxit nitric và sự suy giảm hoạt tính erythroxyt-superoxit dismutaza, hoạt tính catalaza, và toàn bộ tình trạng chống oxy hóa mà được thanh thải ở mỗi ca bằng chỉ số mức độ nghiêm trọng của bệnh (Dipali P.K., et al. Indian J Clin Biochem. 2010 October; 25(4): 388–392). Ngoài ra, chất điều biến Nrf2 có thể hữu ích trong việc điều trị viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ (Schäfer, M. et al. 2010. *Genes & Devl.*24:1045-1058), và ức chế miễn dịch do chiếu xạ (Kim JH et al, J. Clin. Invest. 2014 Feb 3;124(2):730-41).

Cũng có dữ liệu gợi ý rằng chất hoạt hóa Nrf2 có thể có lợi trong chứng tiền sản giật, chứng bệnh xảy ra ở 2-5% trường hợp thai kỳ và có liên quan đến cao huyết áp và protein nước tiểu (Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268–277).

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy rằng các hợp chất có hoạt tính hoạt hóa Nrf2 là tốt hơn trong chống lại các rủi ro lớn do say độ cao gây ra so với các hợp chất không có

hoạt tính hoạt hóa Nrf2, bằng cách sử dụng mẫu động vật và mẫu tế bào ở bệnh say độ cao cấp tính (Lisk C. et al, 2013, Free Radic Biol Med. Oct 2013; 63: 264–273.)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) làm chất điều hòa Nrf2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để phòng và điều trị các triệu chứng có liên quan đến mất cân bằng Nrf2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các rối loạn đường hô hấp và các rối loạn không liên quan đến đường hô hấp, bao gồm COPD, hen suyễn, chứng xơ hóa, hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường, viêm phổi cấp, viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, bệnh xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp (AKI), bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận, bệnh tăng áp phổi, xơ vữa động mạch, cao huyết áp, suy tim, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh tự kỷ, mất điều hòa Friedreich (FA), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh viêm loét đại tràng, ung thư ruột già, thoái hóa điểm vàng (khô) AMD và thoái hóa điểm vàng (ướt) AMD, thương tổn mắt, loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD), viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do ngộ độc (như bệnh gan do axetaminophen), viêm gan virut, xơ gan, bệnh vẩy nến, viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ, ức chế miễn dịch do chiếu xạ, tiền sản giật, và chứng say độ cao, mà bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) cho người khi cần thiết.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để điều trị các rối loạn đường hô hấp và các rối loạn không liên quan đến đường hô hấp, bao gồm COPD, hen suyễn, chứng xơ hóa, hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường, viêm phổi cấp, viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, bệnh xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp (AKI), bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận, bệnh tăng áp phổi, xơ vữa động

mạch, cao huyết áp, suy tim, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh tự kỷ, mất điều hòa Friedreich (FA), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh viêm loét đại tràng, ung thư ruột già, thoái hóa điểm vàng (khô) AMD và thoái hóa điểm vàng (ướt) AMD, thương tổn mắt, loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD), viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do ngộ độc (như bệnh gan do axetaminophen), viêm gan virut, xơ gan, bệnh vẩy nến, viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ, ức chế miễn dịch do chiếu xạ, tiền sản giật, và chứng say độ cao.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất trong bào chế thuốc điều trị các rối loạn đường hô hấp và các rối loạn không liên quan đến đường hô hấp, bao gồm COPD, hen suyễn, chứng xơ hóa, hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường, viêm phổi cấp, viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, bệnh xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp (AKI), bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận, bệnh tăng áp phổi, xơ vữa động mạch, cao huyết áp, suy tim, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh tự kỷ, mất điều hòa Friedreich (FA), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh viêm loét đại tràng, ung thư ruột già, thoái hóa điểm vàng (khô) AMD và thoái hóa điểm vàng (ướt) AMD, thương tổn mắt, loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD), viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do ngộ độc (như bệnh gan do axetaminophen), viêm gan virut, xơ gan, bệnh vẩy nến, viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ, ức chế miễn dịch do chiếu xạ, tiền sản giật, và chứng say độ cao.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất để sử dụng trong trị liệu y khoa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn đường hô hấp và các rối loạn không liên quan đến đường hô hấp, bao gồm COPD, hen suyễn, chứng xơ hóa, hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường, viêm phổi cấp, viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, bệnh xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp (AKI), bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận, bệnh

tăng áp phổi, xơ vữa động mạch, cao huyết áp, suy tim, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh tự kỷ, mất điều hòa Friedreich (FA), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh viêm loét đại tràng, ung thư ruột già, thoái hóa điểm vàng (khô) AMD và thoái hóa điểm vàng (ướt) AMD, thương tổn mắt, loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD), viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do ngộ độc (như bệnh gan do axetaminophen), viêm gan virut, xơ gan, bệnh vẩy nến, viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ, ức chế miễn dịch do chiếu xạ, tiền sản giật, và chứng say độ cao.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất để sử dụng trong việc điều trị COPD.

Các hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác mà hữu ích trong việc phòng và điều trị bệnh, ví dụ, dị ứng, bệnh viêm, bệnh tự miễn; liệu pháp miễn dịch kháng nguyên, kháng histamin, các thuốc corticosteroid, (như fluticason propionat, fluticason furoat, beclometason dipropionat, budesonit, xiclesonit, mometason furoat, triamxinolon, flunisolit), NSAIDs, chất điều hòa leukotrien (như montelukast, zafirlukast, pranlukast), chất ức chế iNOS, chất ức chế tryptaza, chất ức chế IKK2, chất ức chế p38, chất ức chế Syk, chất ức chế proteaza như chất ức chế elastaza, chất đối kháng integrin (như chất đối kháng beta-2 integrin), chất chủ vận adenosin A2a, chất ức chế giải phóng trung bình như natri cromoglycat, chất ức chế 5-lipoxygenaza (zyflo), chất đối kháng DP1, chất đối kháng DP2, chất ức chế delta PI3K, chất ức chế ITK, chất ức chế LP (lysophosphatidic) hoặc chất ức chế FLAP (protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza) (như natri 3-(3-(tert-butylthio)-1-(4-(6-etoxypyridin-3-yl)benzyl)-5-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)-1H-indol-2-yl)-2,2-dimetylpropanoat), tác nhân dãn phế quản (như chất đối kháng muscarinic, chất chủ vận beta-2), metotrexat, và các tác nhân tương tự; liệu pháp kháng thể đơn dòng như anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 và các chất tương tự; các liệu pháp thụ thể xytokin như etanercept và các thuốc tương tự; liệu pháp miễn dịch không đặc hiệu kháng nguyên (ví dụ interferon hoặc xytokin/chemokin khác, chất điều biến thụ thể chemokin như các chất đối kháng CCR3, CCR4 hoặc CXCR2, các chất chủ vận hoặc đối kháng xytokin/chemokin khác, các chất chủ vận TLR và các chất tương tự).

Hợp chất này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất hỗ trợ việc cấy ghép bao gồm Xyclosporines, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Prednisone, Azathioprine, Sirolimus, Daclizumab, Basiliximab, hoặc OKT3.

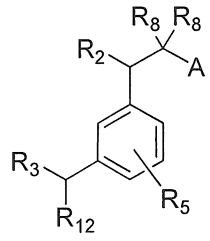
Chúng cũng có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị bệnh tiểu đường: metformin (biguanua), meglithinua, sulfonylurea, chất ức chế DPP-4, Thiazolidinedion, chất ức chế alpha-glucosidaza, Amylin mimetics, Incretin mimetics, insulin.

Các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp như thuốc lợi tiểu, chất ức chế ACE, ARBS, thuốc chẹn kênh canxi, và thuốc chẹn beta.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các khía cạnh khác và các lợi ích của sáng chế được mô tả thêm trong phần mô tả chi tiết các phương án được ưu tiên của sáng chế dưới đây.

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



(I)

trong đó:

A là $-C(O)OR_1$ hoặc tetrazolyl;

R_1 là hydro, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metyl-1,3-dioxol-2-on), $-C_{2-3}$ alkyl-OH, C_{1-3} alkyl, $-C_{2-5}$ alkyl-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morpholinyl, $-(CH_2)_n$-furyl, $-CH_2$-O-C(O)-C_{1-5} alkyl,

$-(CH_2)_n$-imidazolyl, $-(CH_2)_n$-pyrolidinyl, $-(CH_2)_n$-piperidyl, hoặc 2-oxotetrahydrofuran-3-yl; trong đó morpholinyl và piperidyl có thể được thế bằng một hoặc hai C_{1-3} alkyl; và pyrolidinyl, imidazolyl, và furyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halo, và -O-C_{1-3} alkyl;

R_2 là:

$-(CH_2)_n$-phenyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -CN, -F, -Cl, $-C(O)N(R_7)_2$, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, -O-C_{1-3} alkyl,

-S-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl, -C_{1-3} alkyl-N(R_7)$_2$, -CF_3, và -OCF_3;

benzotriazolyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, C_{1-3} alkyl, và -C_{2-3} alkyl- NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl, hoặc có thể được thế bằng R_{13} và tùy ý được thế thêm bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, và C_{1-3} alkyl;

-(CH_2)$_n$-triazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-C_{3-6} xycloalkyl-triazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-(CH_2)$_n$-imidazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-(CH_2)$_n$-pyrazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

dihydroindenyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

isoindolinyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

-(CH_2)$_n$-pyridyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

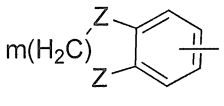
triazolopyridyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, và C_{1-3} alkyl;

tetrazolopyridyl, mà có thể được thế bằng -O-C_{1-3} alkyl, -F, hoặc C_{1-3} alkyl;

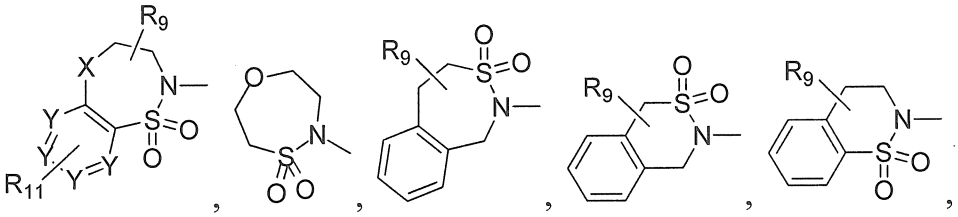
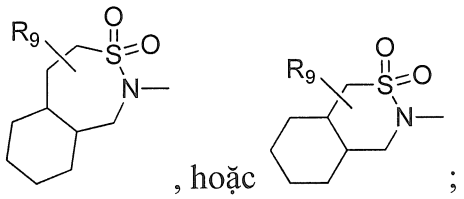
1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, và C_{1-3} alkyl;

C_{1-6} alkyl, -(CH_2)$_n$-C_{3-6} xycloalkyl, -C_{1-3} alkyl-O-C_{1-3} alkyl, hoặc -C_{1-3} alkyl-C(O)N(R_{14})$_2$;

R_3 là R_4-SO_2-N(R_6)-;

R_4 là phenyl, C_{5-6} xycloalkyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, piperidyl, tetrahydro-2H-pyranyl, C_{1-3} alkyl, hoặc  ; mỗi trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -NH-C(O)-CH_3, -O-C_{1-3}alkyl,

-C(O)-CH_3, =O, và OH;

hoặc R_3 là  ,  ; hoặc ;

X là CH_2, NR_9 hoặc O;

mỗi Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện là không nhiều hơn một Y là N;

mỗi Z độc lập là O, CH_2, hoặc NR_{10};

R_5 là hydro, -F, -Cl, C_{1-3} alkyl, hoặc -CF_3;

R_6 là hydro, C_{1-3} alkyl, hoặc -C_{2-3} alkyl-OH;

mỗi R_7 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R_8 độc lập là hydro, -NH_2, hoặc C_{1-3} alkyl, với điều kiện là ít nhất một R_8 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R_9 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

hoặc R_9 và R_{13} liên kết cùng nhau là -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$- hoặc -$(CH_2)_5$-;

R_{10} là -C(O)-CH_3;

R_{11} là hydro, halo, -CF_3, -CN, -C(O)N$(R_7)_2$, -C_{1-3} alkyl-N$(R_7)_2$, hoặc -C_{1-3} alkyl-NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl;

R_{12} là hydro;

hoặc R_5 và R_{12} liên kết cùng nhau là -CH_2CH_2-;

mỗi R_{14} độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl, hoặc -CH_2-phenyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; và

m là 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

"Alkyl" đề cập đến mạch hydrocacbon no hóa trị một có số lượng các nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, C_{1-4} alkyl đề cập đến nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon thành phần. Các nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkyl mạch nhánh điển hình có một, hai hoặc ba nhánh. Alkyl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, propyl (*n*-propyl và isopropyl), và butyl (*n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, và *t*-butyl).

"Xycloalkyl" đề cập đến vòng hydrocacbon no hoặc không no có số lượng nguyên tử cacbon thành phần cụ thể. Ví dụ, C_{3-6} xycloalkyl đề cập đến nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon thành phần. Các nhóm xycloalkyl no có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon trong vòng. Các nhóm xycloalkyl không thơm. Xycloalkyl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopropyl, xyclopropenyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, và xyclohexenyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'halogen' và 'halo' lần lượt bao gồm flo, clo, brom và iôt, và fluoro, cloro, bromo, và iodo.

"Được thế" khi được dẫn chiếu cho một nhóm biểu thị rằng một hoặc nhiều nguyên tử hydro gắn với nguyên tử thành phần trong nhóm đó được thay thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế được xác định. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ "được thế" bao hàm quy định ngầm là sự thay thế như vậy là phù hợp với hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế và rằng sự thay thế đó tạo ra hợp chất ổn định (tức là hợp chất mà không trải qua sự biến đổi tự phát như bằng cách chuyển vị, đóng vòng, hoặc loại bỏ và đủ mạnh để tồn tại qua quá trình tách từ hỗn hợp phản ứng). Khi được đề cập rằng một nhóm có thể chứa một hoặc nhiều phần tử thế, thì một hoặc nhiều nguyên tử thành phần (nếu thích hợp) trong nhóm đó có thể được thế. Ngoài ra, nguyên tử thành phần riêng rẽ trong nhóm này có thể được thế bằng nhiều hơn một phần tử thế miễn là việc thay thế này phù hợp với hóa trị cho phép

của nguyên tử. Các phần tử thế thích hợp được xác định ở đây cho mỗi nhóm được thế hoặc tùy ý được thế.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là khi nhiều hơn một phần thử thế được chọn từ số lượng các phần tử thế có thể, các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Tức là, mỗi phần tử thế được chọn một cách riêng biệt từ toàn bộ nhóm của các phần tử thế có thể đã nêu.

Sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân khác nhau của hợp chất có công thức (I) và hỗn hợp của chúng. "Chất đồng phân" đề cập đến các hợp chất mà có thành phần và trọng lượng phân tử giống nhau nhưng khác nhau ở đặc tính vật lý và hóa học. Sự khác nhau về cấu trúc có thể là về cấu tạo (chất đồng phân hình học) hoặc khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực (chất đồng phân lập thể). Hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, cũng được gọi là các tâm bất đối, và vì thế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân quang, chất đồng phân phi đối ảnh riêng biệt, hoặc các dạng đồng phân lập thể khác, hoặc dưới dạng các hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng đồng phân này được bao hàm trong phạm vi sáng chế, bao gồm cả các hỗn hợp của chúng.

Các tâm bất đối cũng có thể có mặt trong phần tử thế như nhóm alkyl. Khi hóa học lập thể của tâm bất đối có mặt trong công thức (I), hoặc trong cấu trúc hóa học bất kỳ được minh họa ở đây không được cụ thể hóa, thì cấu trúc này được dự định là bao hàm chất đồng phân lập thể bất kỳ và tất cả các hỗn hợp của chúng. Vì thế, các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm bất đối có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp raxemic, hỗn hợp đồng phân quang được làm giàu, hoặc dưới dạng các chất đồng phân lập thể riêng lẻ tinh khiết quang.

Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ của hợp chất có công thức (I) mà chứa một hoặc nhiều tâm bất đối có thể được phân giải bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự phân giải này có thể được tiến hành (1) bằng cách tạo thành muối đồng phân phi đối ảnh, các phức hoặc các dẫn xuất khác; (2) bằng phản ứng chọn lọc với chất phản ứng đặc hiệu chất đồng phân lập thể, ví dụ bằng phản ứng oxy hóa hoặc khử bằng enzym; hoặc (3) bằng phép sắc ký khí-lỏng hoặc lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ, trên nền bất đối như silica với phối tử bất đối liên kết hoặc dưới sự có mặt của dung môi bất đối. Người có hiểu

biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng khi chất đồng phân lập thể được chuyển hóa thành một thực thể hóa học khác bằng một trong số quy trình tách được mô tả trên đây, bước giải phóng dạng mong muốn là cần thiết. Theo cách khác, các chất đồng phân cụ thể có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp không đối xứng sử dụng chất phản ứng có hoạt tính quang, chất nền, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân quang thành chất khác bằng cách biến đổi không đối xứng.

Như được sử dụng ở đây, "dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và dạng liều lượng mà, trong phạm vi của đánh giá y khoa cơ sở, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc tố, khó chịu, hoặc vấn đề hoặc biến chứng quá mức, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế. Các muối dược dụng này có thể được điều chế tại chỗ trong khi phân tách và tinh chế lần cuối hợp chất, hoặc bằng cách xử lý hợp chất đã tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do lần lượt bằng bazơ hoặc axit thích hợp.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể chứa nhóm chức axit và vì thế có khả năng tạo thành muối cộng bazơ dược dụng bằng cách xử lý với bazơ thích hợp. Ví dụ về bazơ này bao gồm a) các hydroxit, cacbonat và bicacbonat của natri, kali, lithi, canxi, magiê, nhôm và kẽm; và b) các amin bậc một, bậc hai và bậc ba bao gồm amin béo, amin thơm, diamin béo và hydroxy alkylamin như metylamin, etylamin, 2-hydroxyetylamin, dietylamin, trietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, và xyclohexylamin.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) có thể chứa nhóm chức bazơ và vì thế có khả năng tạo thành các muối cộng axit dược dụng bằng cách cho xử lý với axit thích hợp. Các axit thích hợp bao gồm các axit vô cơ và axit hữu cơ dược dụng. Các axit dược dụng điển hình bao gồm hydro clorua, hydro bromua, axit nitric, axit sunfuric, axit sunfonic, axit phosphoric, axit axetic, axit hydroxyaxetic, axit phenylaxetic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, axit maleic, axit acrylic, axit fumaric, axit sucxinic, axit malic, axit malonic, axit tartaric, axit xitric, axit salixylic,

axit benzoic, axit tannic, axit formic, axit stearic, axit lactic, axit ascorbic, axit metylsulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit oleic, axit lauric, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất có công thức (I)" hoặc "hợp chất có công thức (I) này" đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng. Ở dạng rắn, nó có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc không kết tinh, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các dung môi dược dụng có thể được tạo thành từ các hợp chất tinh thể trong đó các phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể trong quá trình kết tinh. Các solvat có thể chứa các dung môi không chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, hoặc etyl axetat, hoặc chúng có thể chứa nước dưới dạng dung môi mà được kết hợp vào mạng tinh thể. Các solvat mà trong đó nước là dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể thường được gọi là "hydrat". Các hydrat bao gồm các hydrat có hệ số tỷ lượng cũng như các chế phẩm chứa lượng nước thay đổi. Sáng chế bao hàm tất cả các solvat như vậy.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rõ rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, bao gồm các solvat của chúng, có thể có dạng đa hình (tức là khả năng xuất hiện các cấu trúc tinh thể khác). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là "các chất đa hình". Sáng chế bao hàm tất cả các chất đa hình như vậy. Các chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau về độ cô kết, cách bố trí hình học, và các đặc tính mô tả khác về trạng thái kết tinh rắn. Các chất đa hình, vì vậy, có thể có các tính chất vật lý khác nhau như hình dạng, tỷ trọng, độ cứng, độ biến dạng, độ ổn định, và các đặc tính hòa tan. Các chất đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ IR, và các mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được điều chế, ví dụ bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện phản ứng hoặc chất phản ứng, được sử dụng trong điều chế hợp chất. Ví dụ, các thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc dung môi có thể tạo ra các chất đa hình. Ngoài ra, một chất đa hình có thể chuyển hóa tự phát thành chất đa hình khác dưới các điều kiện nhất định.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống như các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất dưới đây, nhưng thực tế là một hoặc nhiều

nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế và các muối dược dụng của nó bao gồm có các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối dược dụng của các hợp chất này chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được kết hợp vào, là hữu ích trong thuốc và/hoặc các thử nghiệm phân bố mô nền. Các chất được nghiền nhỏ, cụ thể, ^{3}H, và cacbon-14, tức là các chất đồng vị ^{14}C là được ưu tiên đặc biệt vì dễ điều chế và dễ phát hiện. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu dụng trong chụp xạ hình cắt lớp positron (PET-positron emission tomography-), và các chất đồng vị ^{125}I là đặc biệt hữu dụng trong SPECT (chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon - single photon emission computerized tomography), tất cả đều hữu dụng trong việc chụp ảnh não. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơtơri, tức là ^{2}H, có thể cho các hiệu quả điều trị nhất định thu được từ độ ổn định trao đổi chất lớn hơn, ví dụ gia tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, các hợp chất đánh dấu đồng vị có công thức (I) và các hợp chất dưới đây của sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc trong các ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị.

Các phương án điển hình:

Theo một phương án:

A là $-C(O)OR_1$ hoặc tetrazolyl;

R_1 là hydro, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metyl-1,3-dioxol-2-on), $-C_{2-3}$ alkyl-OH, C_{1-3} alkyl, $-C_{2-5}$ alkyl-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morpholinyl, $-(CH_2)_n$-furyl, $-CH_2-O-C(O)-C_{1-5}$ alkyl, $-(CH_2)_n$-imidazolyl, $-(CH_2)_n$-pyrolidinyl, $-(CH_2)_n$-piperidyl, hoặc 2-oxotetrahydrofuran-3-yl; trong đó morpholinyl và piperidyl có thể được thế bằng một

hoặc hai C_{1-3} alkyl; và pyrolidinyl, imidazolyl, và furyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halo, và -O-C_{1-3} alkyl;

R_2 là:

-$(CH_2)_n$-phenyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -CN, -F, -Cl, -C(O)N(R_7)$_2$, -C(O)OH, -C(O)CH_3, -O-C_{1-3} alkyl, -S-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl, -C_{1-3} alkyl-N(R_7)$_2$, -CF_3, và -OCF_3;

benzotriazolyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, C_{1-3} alkyl, và -C_{2-3} alkyl- NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl, hoặc có thể được thế bằng R_{13} và tuỳ ý thế thêm bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, và C_{1-3} alkyl;

-$(CH_2)_n$-triazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-C_{3-6} xycloalkyl-triazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-$(CH_2)_n$-imidazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

-$(CH_2)_n$-pyrazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl;

dihydroindenyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

isoindolinyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

-$(CH_2)_n$-pyridyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

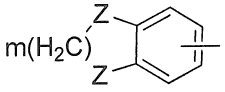
triazolopyridyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, và C_{1-3} alkyl;

tetrazolopyridyl, mà có thể được thế bằng -O-C_{1-3} alkyl, -F, hoặc C_{1-3} alkyl;

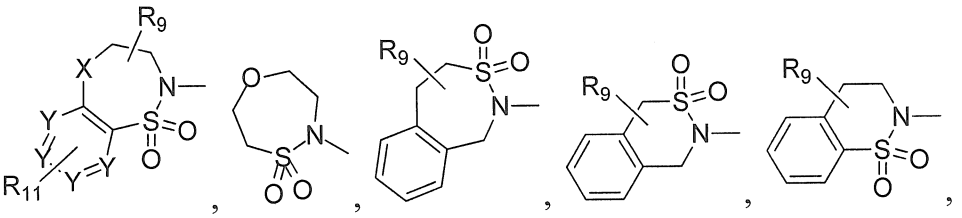
1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, và C_{1-3} alkyl;

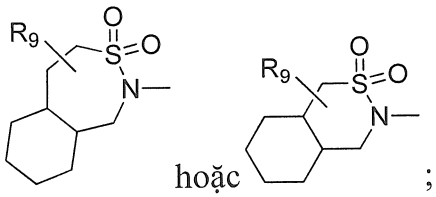
C_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} xycloalkyl, -C_{1-3} alkyl-O-C_{1-3} alkyl, hoặc -C_{1-3} alkyl-$C(O)N(R_{14})_2$;

R_3 là R_4-SO_2-$N(R_6)$-;

R_4 là phenyl, C_{5-6} xycloalkyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, piperidyl, tetrahydro-2H-pyranyl, C_{1-3} alkyl, hoặc  ; mỗi trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -NH-C(O)-CH_3, -O-C_{1-3}alkyl,

-C(O)-CH_3, =O, và OH;

hoặc R_3 là 



hoặc ;

X là CH_2, NR_9 hoặc O;

mỗi Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện là không nhiều hơn một Y là N;

mỗi Z độc lập là O, CH_2, hoặc NR_{10};

R_5 là hydro, -F, -Cl, C_{1-3} alkyl, hoặc -CF_3;

R_6 là hydro, C_{1-3} alkyl, hoặc -C_{2-3} alkyl-OH;

mỗi R_7 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R_8 độc lập là hydro, -NH_2, hoặc C_{1-3} alkyl, với điều kiện là ít nhất một R_8 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R_9 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

hoặc R_9 và R_{13} liên kết cùng nhau là -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$- hoặc -$(CH_2)_5$-;

R_{10} là -C(O)-CH_3;

R_{11} là hydro, halo, -CF_3, -CN, -C(O)N(R_7)$_2$, -C_{1-3} alkyl-N(R_7)$_2$, hoặc -C_{1-3} alkyl-NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl;

R_{12} là hydro;

hoặc R_5 và R_{12} liên kết cùng nhau là -CH_2CH_2-;

mỗi R_{14} độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl, hoặc -CH_2-phenyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; và

m là 1 hoặc 2;

Theo một phương án khác, A là -C(O)OR_1.

Theo một phương án khác, R_1 là hydro, -C_{1-5} alkyl-N(R_7)$_2$, -(CH_2)$_n$-morpholinyl,

-(CH_2)$_n$-imidazolyl, -(CH_2)$_n$-pyrolidinyl, hoặc -(CH_2)$_n$-piperidyl. Theo phương án cụ thể, R_1 là hydro.

Theo một phương án khác, R_2 là:

phenyl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -CN, -F, -Cl, C_{1-3} alkyl, và -O-C_{1-3} alkyl;

benzotriazolyl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3}alkyl và C_{1-3} alkyl; hoặc

-(CH_2)$_2$-triazolyl được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl hoặc -CH_2-phenyl;

Theo một phương án khác, R_2 là:

phenyl được thế bằng -CN, -F, -Cl, C_{1-3} alkyl, hoặc -O-C_{1-3} alkyl;

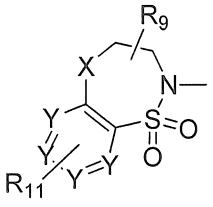
benzotriazolyl được thế bằng -O-C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3} alkyl; hoặc

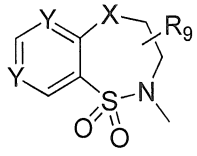
-(CH_2)$_2$-triazolyl được thế bằng C_{1-3} alkyl hoặc -CH_2-phenyl;

Theo một phương án khác, R_2 là benzotriazolyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -O-C $_{1-3}$ alkyl, -F, -Cl, -CF_3, -OCF_3, và C_{1-3} alkyl. Theo một phương án khác, R_2 là benzotriazolyl được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C $_{1-3}$ alkyl và C_{1-3} alkyl. Theo một phương án khác, R_2 là benzotriazolyl được thế bằng một hoặc hai nhóm mà mỗi nhóm độc lập là metyl,

etyl, hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R_2 là benzotriazolyl được thế bằng một hoặc hai nhóm mà mỗi nhóm độc lập là C_{1-3} alkyl. Theo một phương án khác, R_2 là benzotriazolyl được thế bằng một hoặc hai nhóm mà mỗi nhóm độc lập là metyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, X là CH_2, $N(CH_3)$, hoặc O. Theo một phương án khác, X là CH_2 hoặc O. Theo phương án cụ thể, X là CH_2. Theo một phương án cụ thể khác, X là $N(CH_3)$. Theo một phương án cụ thể khác, X là O.

Theo một phương án khác, R_3 là  , trong đó X là CH_2, $N(CH_3)$, hoặc O và mỗi Y độc lập là N hoặc CH, với điều kiện là không nhiều hơn một Y là N.

Theo một phương án khác, R_3 là  , trong đó X là CH_2 hoặc O và mỗi Y độc lập là N hoặc CH, với điều kiện là một Y là CH.

Theo phương án cụ thể, R_5 là hydro, -F, -Cl, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$. Theo một phương án khác, R_5 là hydro, -Cl, C_{1-3} alkyl, hoặc $-CF_3$. Theo phương án cụ thể, R_5 là -Cl, metyl, hoặc $-CF_3$. Theo một phương án khác, R_5 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl. Theo phương án cụ thể, R_5 là metyl. Theo một phương án cụ thể khác, R_5 là $-CF_3$. Theo một phương án cụ thể khác, R_5 là -Cl.

Theo một phương án khác, R_6 là C_{1-3} alkyl. Theo phương án cụ thể, R_6 là metyl, etyl, hoặc *n*-propyl. Theo một phương án khác, R_6 là $-C_{2-3}$ alkyl-OH. Theo phương án cụ thể, R_6 là 2-hydroxyetyl.

Theo một phương án khác, mỗi R_7 độc lập là C_{1-3} alkyl.

Theo một phương án khác, mỗi R_8 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl. Theo phương án cụ thể, mỗi R_8 là hydro. Theo một phương án cụ thể khác, mỗi R_8 là metyl. Theo một phương án khác, một R_8 là hydro và R_8 kia là hydro, $-NH_2$, hoặc C_{1-3} alkyl. Theo phương án cụ thể, một R_8 là hydro và R_8 kia là hydro, $-NH_2$, hoặc metyl. Theo một phương án cụ thể khác, một R_8 là hydro và R_8 kia là $-NH_2$. Theo một phương án cụ thể khác, một R_8 là hydro và R_8 kia là metyl.

Theo một phương án khác, R_9 là C_{1-3} alkyl. Theo một phương án khác, R_9 là metyl hoặc etyl. Theo phương án cụ thể, R_9 là etyl.

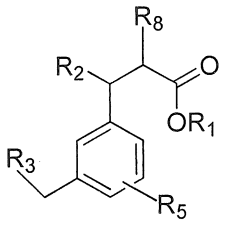
Theo một phương án khác, R_9 và R_{13} liên kết cùng nhau là $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ hoặc $-(CH_2)_5-$.

Theo một phương án khác, R_{12} là hydro.

Theo một phương án khác, R_5 và R_{12} liên kết cùng nhau là $-CH_2CH_2-$.

Theo một phương án khác, mỗi n độc lập là 2 hoặc 3. Theo một phương án khác, mỗi n là 2. Theo một phương án khác, mỗi n là 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó:

R_1 là hydro, $-CH_2C(O)N(R_7)_2$, $-CH_2$-(4-metyl-1,3-dioxol-2-on), $-C_{1-3}$ alkyl-OH, C_{1-3} alkyl, $-C_{1-5}$ alkyl-$N(R_7)_2$, $-(CH_2)_n$-morpholinyl, $-(CH_2)_n$-furyl, $-CH_2-O-C(O)-C_{1-5}$ alkyl,

$-(CH_2)_n$-imidazolyl, $-(CH_2)_n$-pyrolidinyl, $-(CH_2)_n$-piperidyl, hoặc 2-oxotetrahydrofuran-3-yl; trong đó morpholinyl và piperidyl có thể được thế bằng một hoặc hai C_{1-3} alkyl; và pyrolidinyl, imidazolyl, và furyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halo, và $-O-C_{1-3}$ alkyl;

R_2 là:

phenyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -CN, -F, $-C(O)NH_2$, $-C(O)CH_3$, $-O-C_{1-3}$ alkyl, C_{1-3} alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$;

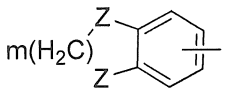
benzotriazolyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ $-O-C_{1-3}$ alkyl, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, và C_{1-3} alkyl;

$-(CH_2)_n$-triazolyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và $-CH_2$-phenyl;

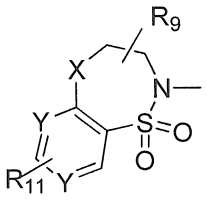
pyridyl, mà có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -F, -OCH_3, và =O;

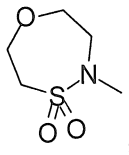
hoặc triazolopyridyl, mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, -F, và C_{1-3} alkyl;

R_3 là R_4-SO_2-N(R_6)-;

R_4 là phenyl, C_{5-6} xycloalkyl, thienyl, imidazolyl, pyridyl, piperidyl, tetrahydro-2H-pyranyl, C_{1-3} alkyl, hoặc 

; mỗi trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, -NH-C(O)-CH_3, -O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-CH_3, =O, và OH;

hoặc R_3 là 

hoặc 

;

X là CH_2, NR_6 hoặc O;

mỗi Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện một Y là CH;

mỗi Z độc lập là O, CH_2, hoặc NR_{10};

R_5 là hydro, C_{1-3} alkyl, -Cl, -F, hoặc -CF_3;

R_6 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R_7 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_8 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_9 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_{10} là -C(O)-CH_3;

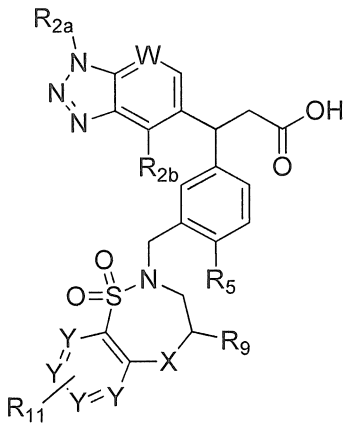
R_{11} là hydro hoặc -F;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; và

m là 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

trong đó:

W là N hoặc CR_{2c};

X là CH_2, NR_9 hoặc O;

mỗi Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện là không nhiều hơn một Y là N;

R_{2a} là metyl hoặc etyl;

R_{2b} là hydro, -F, metyl, hoặc $-CF_3$;

R_{2c} là hydro hoặc metoxy;

R_5 là hydro, -F, -Cl, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$;

mỗi R_9 độc lập là hydro, metyl, hoặc etyl; và

R_{11} là hydro, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C_{1-3}$ alkyl-NH_2, $-C_{1-3}$ alkyl-N(C_{1-3} alkyl)$_2$, hoặc $-C_{1-3}$ alkyl-NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Cần phải hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả những tổ hợp của các phương án và các nhóm cụ thể được mô tả ở trên.

Dưới đây là các ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế:

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (3R)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (3S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit (3R)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (3S)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit (3R)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

Axit (3S)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((((xyclopentyloxy)cacbonyl)(metyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclopentanesulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

2-(dimetylamino)-2-oxoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-hydroxyetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-(dimetylamino)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-morpholinoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dimetylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-oxotetrahydrofuran-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

((3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoyl)oxy)metyl pivalat;

2-(1H-imidazol-1-yl)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dietylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

4-(dimetylamino)butyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(PYROlidin-1-yl)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-(dimetylamino)propan-2-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-morpholinopropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-hydroxypropyl)-2-metylbenzyl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit;

Metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

Metylpyrolidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-metylpiperidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

((S)-1-metylpyrolidin-2-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

PYROlidin-3-ylmetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-metylpiperidin-4-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoic;

Etyl 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 5-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic axit;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-Axit 3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoic;

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylmetansulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Metyl 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoat;

Axit 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-{4-clo-3-[(N-etylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metyl-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido) metyl]phenyl}propanoic;

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic;

(4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metylbenzyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 6-(Benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoic;

Axit 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic;

Axit 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic;

Axit 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoic;

Axit 3-(3-((7-(3-((tert-Butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic;

Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoic;

Axit 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoic;

Axit 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooctahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-Axit 3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoic;

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic;

Axit 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5] oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5] oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-9-flo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-metoxy-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflometyl)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflometoxy)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-flophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-((1,1-Dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoic;

Axit 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3,4,5-triflophenyl)propanoic;

Axit 3-(3-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-phenylpropanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(o-tolyl)propanoic;

Axit 3-(4-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-clophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-carbamoyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(4-axetylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 4-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic;

Axit 5-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic;

Axit 3-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat;

Axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic;

Axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-yl}axetic;

Axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetic;

Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetic;

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic; và

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm:

Muối của axit 3-aminopropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat, trifloaxetic; và

Muối của axit 2-amino-3-metylbutyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat, trifloaxetic.

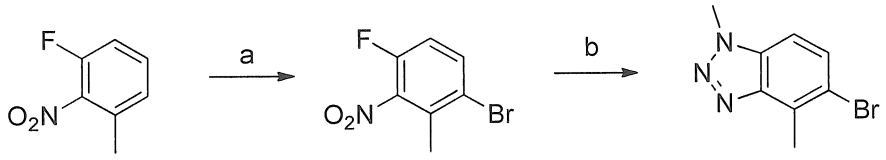
Điều chế hợp chất

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rằng nếu phần tử thế mô tả ở đây không tương thích với các phương pháp tổng hợp được mô tả, thì phần tử thế này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ phù hợp mà ổn định với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm phù hợp trong dãy phản ứng để tạo ra chất trung gian mong muốn hoặc hợp chất đích. Nhóm bảo vệ phù hợp và các phương pháp bảo vệ và loại bỏ nhóm bảo vệ các phần tử thế khác nhau là được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; Các ví dụ về chúng có thể tìm thấy trong tài liệu: T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Trong một số trường hợp, phần tử thế có thể được lựa chọn cụ thể cho phản ứng theo các điều kiện phản ứng được sử dụng. Trong các trường hợp này, các điều kiện phản ứng chuyển hóa phần tử thế được chọn thành

một phần tử thế khác mà hữu ích làm hợp chất trung gian hoặc là phần tử thế mong muốn trong hợp chất đích.

Việc tổng hợp các hợp chất có công thức chung (I) và các dẫn xuất và muối dược dụng của chúng có thể được thực hiện như mô tả dưới đây trong các sơ đồ từ 1 - 15. Trong phần mô tả dưới đây, các nhóm được định nghĩa ở trên là cho các hợp chất có công thức (I) trừ khi được quy định khác. Các từ viết tắt được định nghĩa ở phần ví dụ thực hiện sáng chế. Nguyên liệu khởi đầu có bán sẵn hoặc được tạo ra từ các nguyên liệu khởi đầu có bán trên thị trường sử dụng các phương pháp đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sơ đồ 1

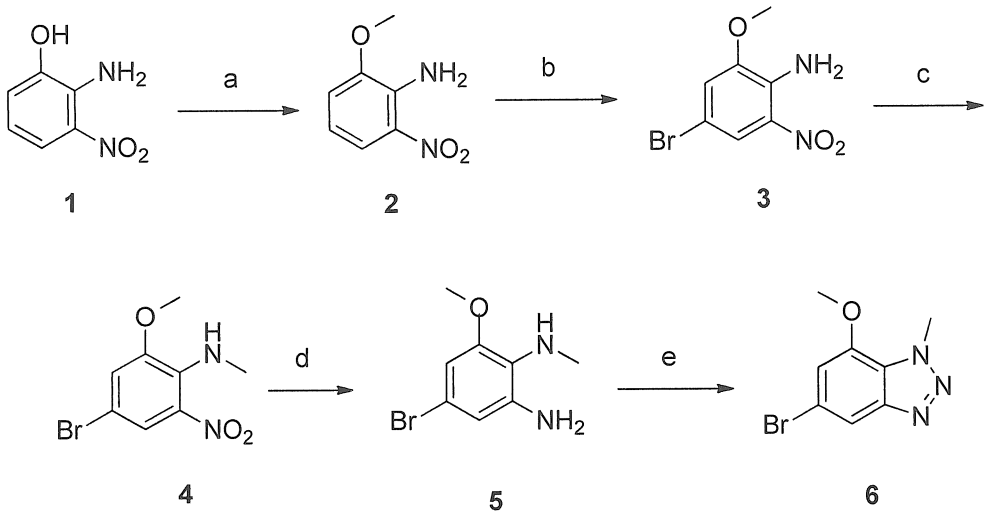


1 2 3

Điều kiện: a) NBS, TFA, H_2SO_4; b) i) $MeNH_2$, THF; ii) Zn, HOAc; iii) $NaNO_2$, H_2SO_4

Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ chung để điều chế 5-brom-4-metyl-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Khởi đầu bằng 1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen có bán sẵn, brom hóa bằng NBS tạo nên chất trung gian 2. Thay thế florua bằng cách sử dụng metylamin sau đó là quá trình khử kim loại kẽm của nitro thành anilin và diazo hóa và đóng vòng thu được triazol 3 cần thiết. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

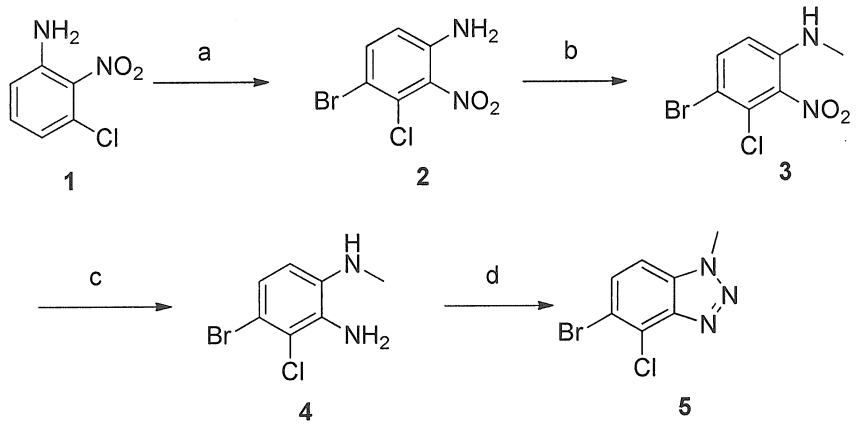
Sơ đồ 2



Điều kiện: a) K_2CO_3, MeI, DMF; b) Br_2, axit axetic; c) NaH, MeI, DMF; d) Kẽm, axit axetic; e) $NaNO_2$, H_2SO_4

Sơ đồ 2 là sơ đồ chung để điều chế 5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Khởi đầu bằng 2-amino-3-nitrophenol có bán sẵn, metyl hóa phenol bằng cách sử dụng K_2CO_3 và MeI (bước a) thu được chất trung gian 2 mà có thể được brom hóa bằng NBS (bước c). Quá trình metyl hóa anilin (bước d) sau đó là khử nhóm nitro (bước d) và diazo hóa và đóng vòng (bước e) thu được triazol 5 cần thiết. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

Sơ đồ 3

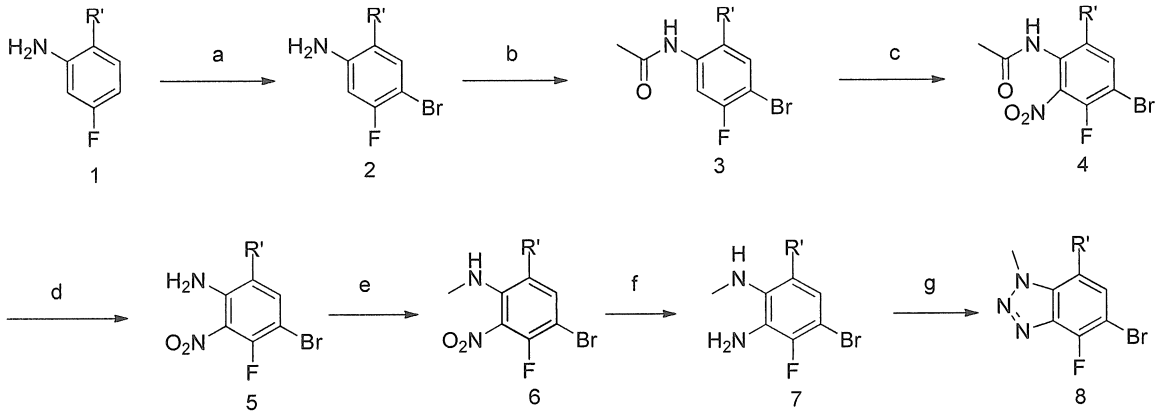


Điều kiện: a) NBS, axit axetic; b) NaH, MeI, DMF; c) Kẽm, axit axetic; d) $NaNO_2$, H_2SO_4

Sơ đồ 3 là sơ đồ chung để điều chế 5-brom-4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Khởi đầu bằng 3-clo-2-nitroanilin có bán sẵn, brom hóa bằng

NBS thu được chất trung gian 2. Quá trình metyl hóa anilin (bước b) sau đó khử nhóm nitro (bước c) và diazo hóa và đóng vòng (bước d) thu được triazol 5 cần thiết. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

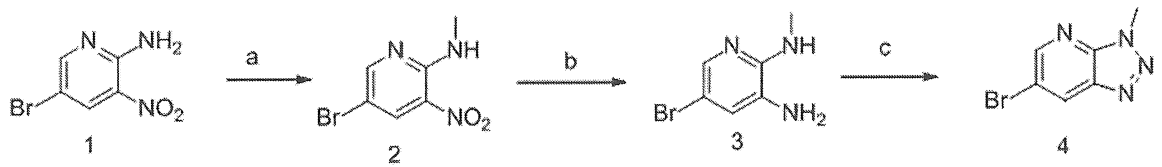
Sơ đồ 4



Điều kiện: a) NBS, DMF; b) anhydrit axetic; c) HNO_3, H_2SO_4; d) HCl; e) NaH, MeI, DMF; f) Kẽm, axit axetic; g) $NaNO_2$, H_2SO_4;

Sơ đồ 4 là sơ đồ chung để điều chế các chất đồng đẳng chứa 4-flo-1-metyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol hoặc 4-flo-1,7-dimetyl-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol khi mà R' là hydro hoặc metyl. Khởi đầu bằng 3-floanilin hoặc 5-flo-2-metylanilin có bán sẵn, brom hóa có thể được hoàn thành bằng cách xử lý với NBS. Quá trình bảo vệ anilin như axetamit, nitrat hóa và việc loại bỏ nhóm axetyl thu được chất trung gian 5. Chuyển hóa thành triazol 8 cần thiết thu được bằng metyl hóa, khử nhóm nitro sau đó diazo hóa và đóng vòng. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

Sơ đồ 5

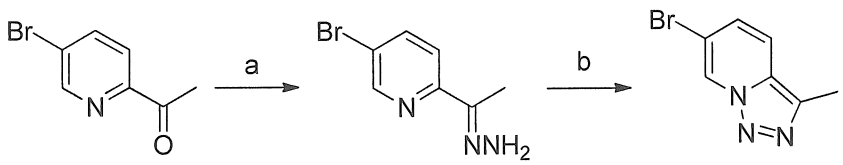


Điều kiện: a) NaH, MeI, DMF; b) $TiCl_2$, EtOH; c) $NaNO_2$, H_2SO_4;

Sơ đồ 5 là sơ đồ chung để điều chế 3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin. 5-brom-3-nitropyridin-2-amin có bán sẵn được metyl hóa bằng cách khử proton với natri hydrua sau đó cho phản ứng với metyl iodua để thu được chất trung gian 2. Nhóm

nitro có thể được khử bằng cách sử dụng $TiCl_2$ và việc tạo thành triazol được thực hiện bằng cách diazo hóa và đóng vòng để thu được chất trung gian 4. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

Sơ đồ 6

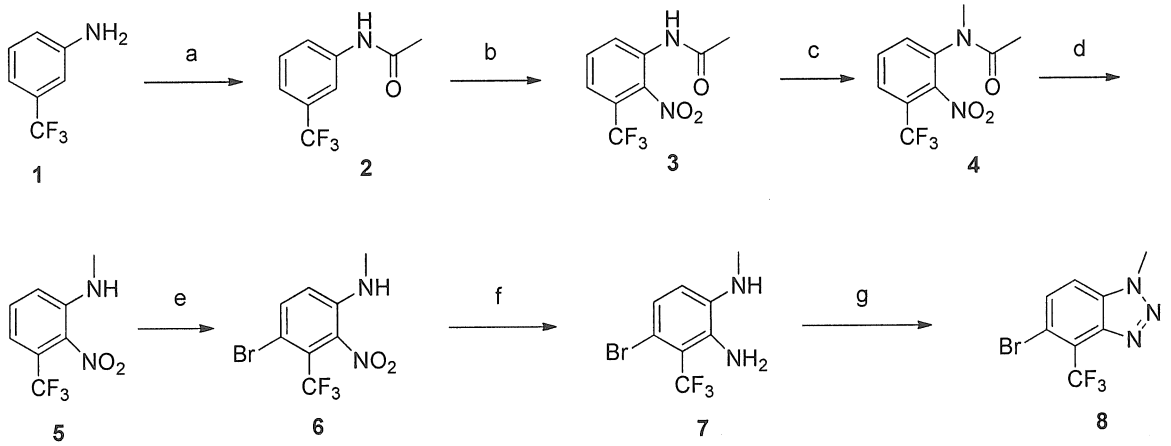


1 2 3

Điều kiện: a) hydrazin hydrat, MeOH; b) MnO_2, $CHCl_3$;

Sơ đồ 6 là sơ đồ chung để điều chế chất ban đầu 6-brom-3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin. Xử lý 1-(5-bromopyridin-2-yl)etanon 1 bằng hydrazin hydrat trong MeOH tạo thành chất trung gian 2. Chất trung gian 2 có thể được oxy hóa bằng MnO_2 để tạo thành chất trung gian bromua 3. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

Sơ đồ 7



1 2 3 4

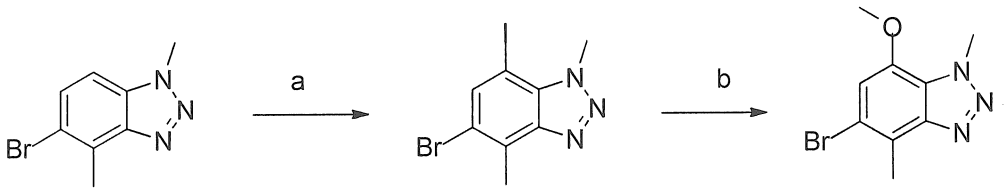
5 6 7 8

Điều kiện: a) anhydrit axetic; b) HNO_3; c) NaH, MeI, DMF; d) NaOH, EtOH; e) NBS, DMF; f) Kẽm, axit axetic;g) $NaNO_2$, H_2SO_4;

Sơ đồ 7 là sơ đồ chung để điều chế chất ban đầu 5-brom-1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Khởi đầu bằng 3-(triflometyl)anilin có bán sẵn, axetyl hóa anilin nitơ tạo thành axetamit 2. Trình tự ba bước bao gồm nitrat hoá,

metyl hoá axetamit và loại bỏ nhóm bảo vệ tạo thành chất trung gian 5. Chất trung gian này có thể được brom hóa sử dụng NBS để tạo ra 6. Khử nitro thành anilin sau đó diazo hóa và đóng vòng thu được triazol cần thiết. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

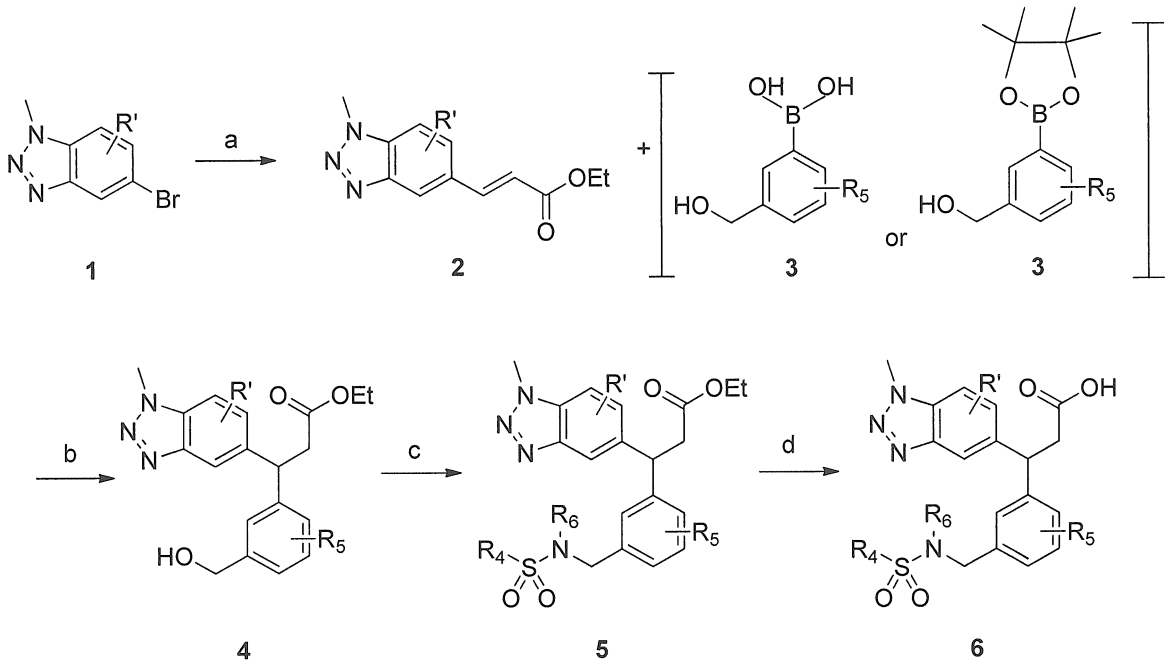
Sơ đồ 8



Điều kiện: a) $NaIO_4/H_2SO_4$, I_2, $Ac_2O/AcOH$; b) CuI, Cs_2CO_3, MeOH;

Sơ đồ 8 là sơ đồ chung để điều chế 5-brom-7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Quy trình hai bước này khởi đầu bằng iốt hóa ở C7 của 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol. Việc thay thế iodua có đồng làm trung gian bằng MeOH tạo thành nguyên liệu mong muốn. Việc tạo ra chất đồng đẳng được tinh chế hoàn toàn có thể được hoàn tất theo cách tương tự như được thể hiện ở sơ đồ 9.

Sơ đồ 9

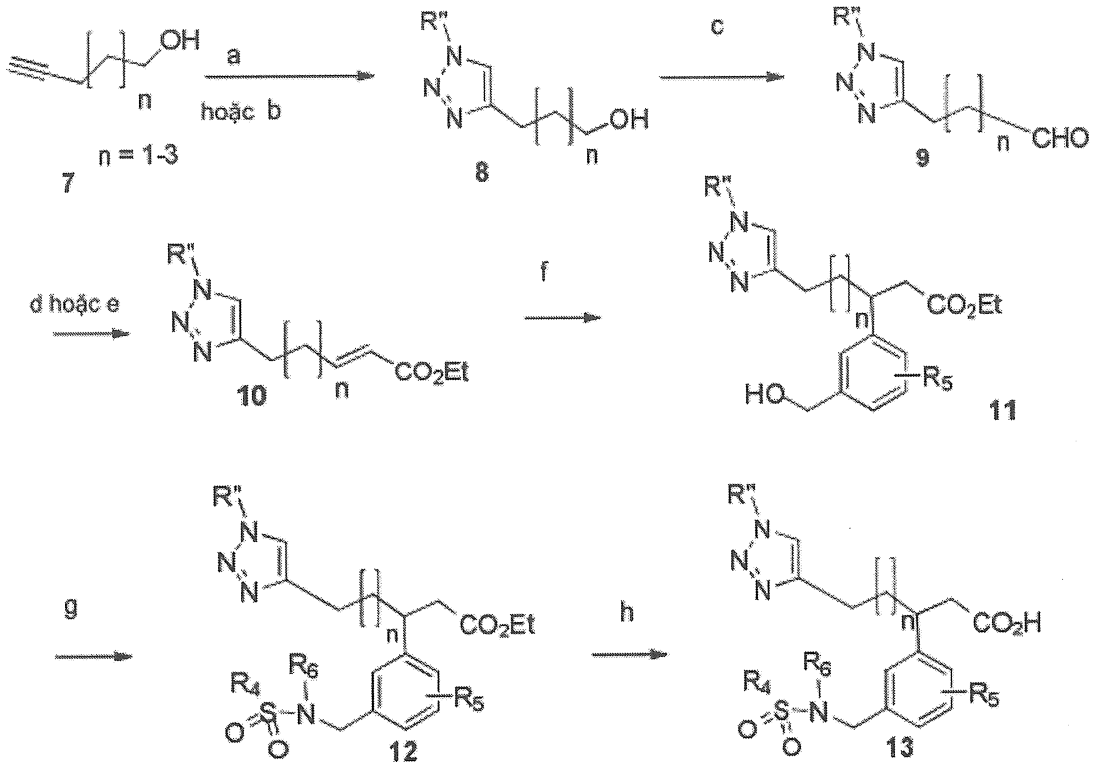


Điều kiện: a) Etyl acrylat, $Pd(OAc)_2$, DIPEA, DMF; b) $[RhCl(cod)]_2$, TEA, H_2O, 1,4-dioxan; c) $R_7SO_2NHR_6$, Bu_3P, 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin, THF; d) LiOH, MeOH, THF.

Sơ đồ 9 là sơ đồ chung để điều chế các hợp chất có công thức (I). Ở sơ đồ 9, R_4, R_5 và R_6 là như được định nghĩa cho công thức (I); R' là O-C $_{1-3}$ alkyl hoặc C_{1-3} alkyl. Triazol mà được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu là có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp từ các nguyên liệu có bán sẵn. Các điều kiện phản ứng trong sơ đồ này là như được mô tả ở trên; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể có những thay đổi nhất định trong các điều kiện phản ứng và/hoặc trong các chất phản ứng được sử dụng.

Quá trình xử lý triazol 1 bằng etyl acrylat trong sự có mặt của paladi (II) axetat và diisopropyletyl amin trong sự có mặt dung môi phù hợp tạo ra sản phẩm 2 liên kết ngang Heck mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng hợp chất 2 cũng có thể thu được bằng phản ứng olefin hóa Horner Wadsworth Emmons hoặc Wittig khởi đầu bằng aldehyt thích hợp của hợp chất 1. Có thể đạt được sử chuyển hóa tiếp olefin 2 thông qua việc bổ sung axit boronic thích hợp có rodi làm trung gian hoặc este boronic 3 trong sự có mặt của trietylamin. Việc hoàn tất quá trình tổng hợp chất đồng đẳng được thực hiện bằng cách phản ứng Mitsunobu với sulfonamit cần thiết sau đó bằng thủy phân este để tạo ra hợp chất 6. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các sulfonamit như hợp chất 5, có thể được tổng hợp thông qua việc chuyển hóa rượu benzylic của hợp chất 4 thành nhóm rời chuyển như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesylat, tosylat, clorua, bromua, hoặc iodua, sau đó cho phản ứng với amin NHR_6 cần thiết và cho phản ứng tiếp với chất phản ứng sulfonyl hóa như sulfonyl clorua.

Sơ đồ 10

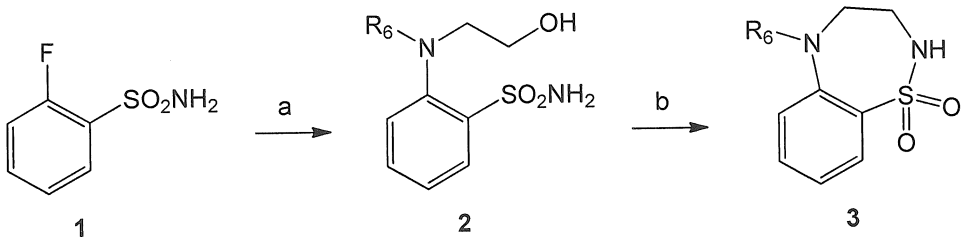


Điều kiện: a) R"-I, NaN_3, CuI; b) R"-N3, $CuSO_4$, natri ascorbat; c) oxalyl clorua, DMSO, trietylamin, -78 °C; d) $EtO_2CCH_2PO(OEt)_2$, NaH, DCM, 23 °C, 1 h; e) $CO_2EtCH{=}PPh_3$, DCM, hồi lưu, 16 giờ; f) các axit $(Rh[COD]Cl)_2$, 3-(Hydroxymetyl)-phenyl boronic; trietylamin, 1,4-dioxan, nước;g) 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin, *tri*-n-butylphosphin, $R_4SO_2NHR_6$, THF; h) LiOH, H_2O, MeOH, THF.

Sơ đồ 10 là sơ đồ chung để điều chế các hợp chất có công thức I. Ở sơ đồ 10, R" là C_{1-3} alkyl hoặc -CH_2-phenyl; R_4, R_5, và R_6 là như được định nghĩa ở trên cho công thức (I). Rượu axetylenic alkyl 7 được mô tả là có bán sẵn. Các điều kiện phản ứng theo sơ đồ này là như được mô tả ở trên; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể có những thay đổi nhất định về các điều kiện phản ứng và/hoặc chất phản ứng. Triazin 8 được điều chế theo các điều kiện phản ứng kết hợp thông thường bằng cách sử dụng các azit hữu cơ có bán sẵn, Cu(II), và chất khử phù hợp như natri ascorbat để sinh ra chất xúc tác Cu(I) hoặc theo cách khác là tạo thành alkyl azit tại chỗ bằng cách cho alkyl halogenua phản ứng với natri azit sau đó cho phản ứng với sự có mặt của của nguồn Cu(I) có bán sẵn như CuI. Các andehyt như hợp chất 9 tốt nhất là thu được từ rượu triazin bằng quá trình oxy hóa Swern. Các phương pháp oxy hóa rượu alkyl thành andehyt đã biết khác, như oxy hóa pyridini clocromat hoặc sử dụng chất phản ứng Dess Martin cũng có thể được áp dụng. Người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng hợp chất 10 có thể thu được bằng phản ứng olefin hóa Horner Wadsworth Emmons hoặc phản ứng olefin hóa Wittig khởi đầu bằng andehyt 9 thích hợp và phophoniylit ổn định như thể hiện ở sơ đồ này. Nói chung, cả hai chu trình này đều thu được *trans* olefin cho dù nó không phù hợp với phản ứng tiếp theo. Có thể đạt được việc chuyển hóa tiếp olefin 10 thông qua phản ứng liên kết chéo có rodi làm trung gian của axit boronic thích hợp hoặc este boronic với sự có mặt của trietylamin để thu được rượu metylphenyl 11. Hoàn thành việc tổng hợp chất đồng đẳng được thực hiện bằng cách phản ứng Mitsunobu với sulfonamit cần thiết sau đó là thủy phân este để thu được 12. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sulfonamit trong sơ đồ này có thể được tổng hợp thông qua việc chuyển hóa rượu benzylic 11 thành nhóm rời chuyển như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesylat, tosylat, clorua, bromua, hoặc iodua, sau đó cho phản ứng với amin NHR_6 cần thiết và cho phản ứng tiếp với chất phản ứng sulfonyl hóa như sulfonyl clorua. Quá trình thủy phân LiOH nước tiêu chuẩn của este với sự có mặt của của đồng dung môi phù hợp nhằm đảm bảo độ hòa tan thích hợp của các chất phản ứng thu được axit carboxylic đích.

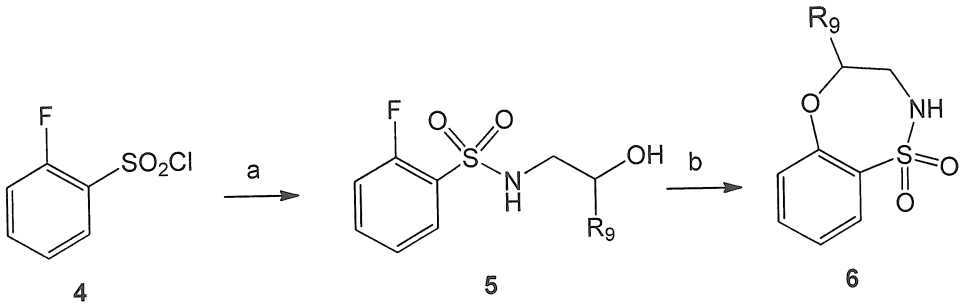
Sơ đồ 11



Điều kiện: a) $R_1NHCH_2CH_2NH_2$; b) DIAD, PS-PPh_3, THF

Sơ đồ 11 là sơ đồ chung để điều chế 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit và 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit được sử dụng trong sáng chế. Ở sơ đồ này, 2-flobenzensulfonamit được mô tả là nguyên liệu khởi đầu có bán sẵn. Việc thay thế flo bằng etylendiamin thích hợp sau đó cho tham gia phản ứng Mitsunobu tạo thành chất trung gian 3 yêu cầu.

Sơ đồ 12

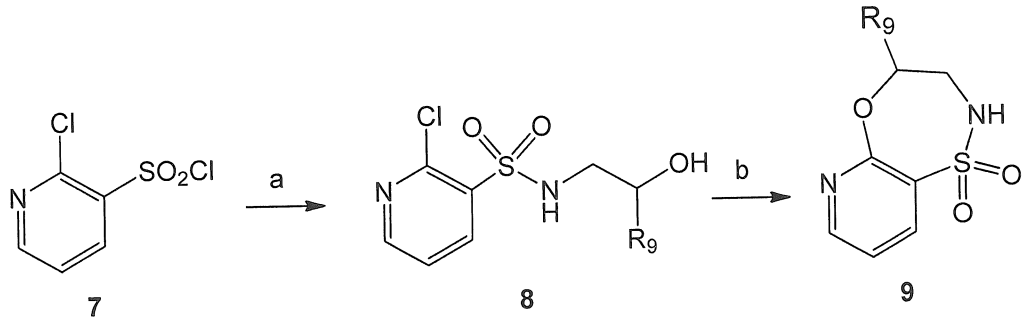


R_9 = H, Me, Et

Điều kiện: a) $H_2NCH_2CH(R^2)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; b) t-BuOK, DMSO

Sơ đồ 12 là sơ đồ chung để điều chế 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, và 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit được sử dụng trong sáng chế. Ở sơ đồ này, 2-flobenzensulfonylclorua được mô tả là nguyên liệu khởi đầu có bán sẵn. Phản ứng với aminoalcohol thích hợp sau đó thay thế florua tạo thành chất trung gian 6 yêu cầu.

Sơ đồ 13

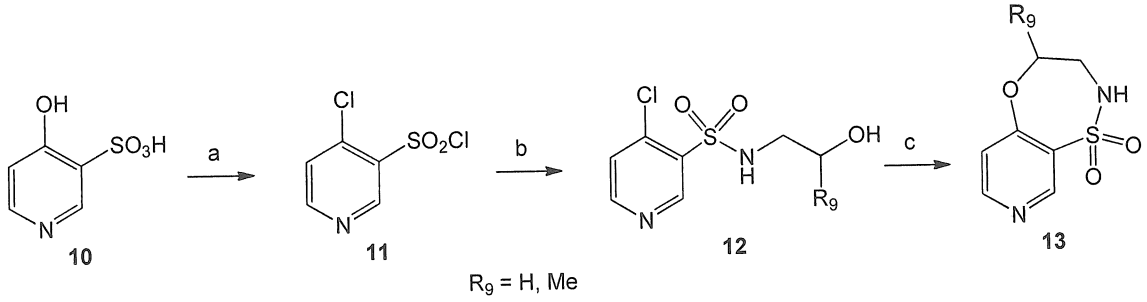


R_9 = H, Me, Et

Điều kiện: a) $H_2NCH_2CH(R_3)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; b) t-BuOK, DMSO

Sơ đồ 13 là sơ đồ chung để điều chế 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, 4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, và 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit được sử dụng trong sáng chế. Sở sơ đồ này, 2-flo-pyridin-3-sulfonyl clorua được mô tả như nguyên liệu khởi đầu là có bán sẵn. Phản ứng với aminoalcohol thích hợp sau đó thay thế florua tạo thành chất trung gian 9 yêu cầu.

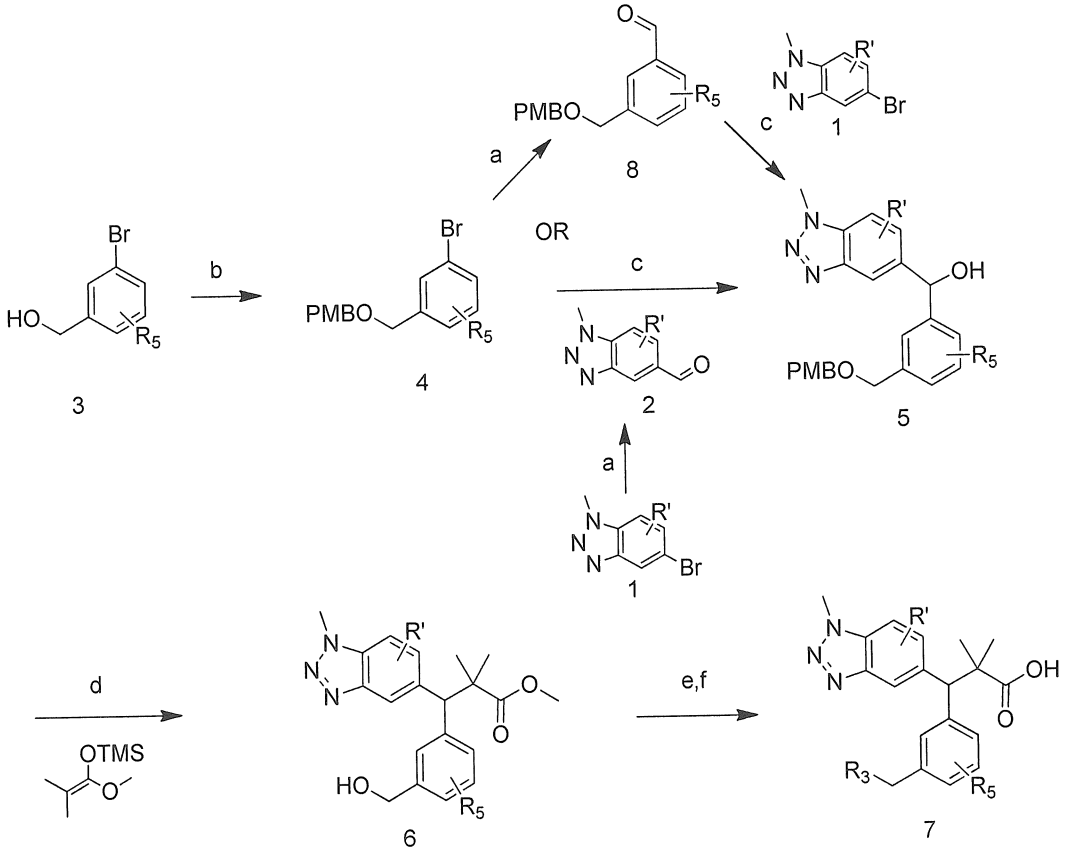
Sơ đồ 14



Điều kiện: a) $POCl_3$, PCl_5; b) $H_2NCH_2CH(R_4)OH$, K_2CO_3, THF/H_2O; c) t-BuOK, DMSO

Sơ đồ 14 là sơ đồ chung để điều chế 3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, 4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit, và 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit được sử dụng trong sáng chế. Ở sơ đồ này, axit 4-hydroxypyridin-3-sulfonic được mô tả như nguyên liệu khởi đầu là có bán sẵn. Phản ứng với aminoalcohol thích hợp sau đó thay thế florua tạo thành chất trung gian 13 yêu cầu.

Sơ đồ 15



Điều kiện: a) n-BuLi, DMF, THF b) NaH, PMBCl, DMF c) t-BuLi, THF d). $TiCl_4$, DCM e) R_3H, Bu_3P, 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin, THF; f) LiOH, MeOH, THF.

Sơ đồ 15 là sơ đồ chung để điều chế hợp chất có công thức (I). Ở sơ đồ 15, R_3 và R_5 là như được định nghĩa cho công thức (I); R' là O-C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-3} alkyl. Triazol 1 hoặc là được bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp từ những nguyên liệu đã có. Các điều kiện phản ứng trong sơ đồ này là như được mô tả ở trên; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể có những thay đổi nhất định trong các điều kiện phản ứng và/hoặc chất phản ứng được sử dụng.

Xử lý triazol 1 bằng n-butyl lithi và DMF trong sự có mặt của dung môi thích hợp tạo ra sản phẩm aldehyt 2 mong muốn. Đối tác ghép đôi cho aldehyt 2 thu được trước hết bằng cách bảo vệ rượu benzylic 3 ở dạng para-metoxybenzyl ete của nó. Cần phải hiểu rằng có thể có nhóm bảo vệ theo cách khác. Quá trình liên kết giữa aldehyt 2 và bromua 4 có thể được thực hiện trước hết bằng cách xử lý bromua bằng t-butyl lithi sau đó bổ sung aldehyt vào. Chất trung gian rượu 6, tạo thành từ việc xử lý rượu 5 với silylketen axetal thích hợp trong sự có mặt của axit Lewis. Việc hoàn tất quá trình tổng hợp chất đồng đẳng được thực hiện bằng cách phản ứng Mitsunobu với sulfonamit cần thiết sau đó thủy phân este để điều chế hợp chất 7. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu là các sulfonamit như hợp chất 7, có thể được tổng hợp qua việc chuyển hóa rượu benzylic 6 thành nhóm rời chuyển như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesylat, tosylat, clorua, bromua, hoặc iodua sau đó cho phản ứng với amin NHR_6 cần thiết và phản ứng tiếp với chất phản ứng sulfonyl hóa như sulfonyl clorua.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng chất trung gian 5 có thể được điều chế bằng cách ghép cặp bromua 1 với aldehyt 8.

Hoạt tính sinh học

Như nêu trên, hợp chất có công thức I là chất điều hòa Nrf2, và hữu ích trong việc phòng và điều trị bệnh cho người mà có các yếu tố mất cân bằng oxy hóa như các rối loạn đường hô hấp, bệnh thần kinh do tiểu đường/bệnh thận mãn tính, bệnh tự miễn (như đa xơ cứng và bệnh viêm loét đại tràng), các bệnh về mắt (như AMD) Fuchs, và viêm màng mạch nho), các bệnh tim mạch, tổn thương thận cấp, các tác động khu trú do chiếu xạ, và cấy ghép thận.

Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức I có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để xác định hoạt tính của hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất đối kháng Nrf2, cũng như mô và các mẫu in vivo.

Hoạt tính sinh học của các hợp chất có công thức (I) được thể hiện ở các thử nghiệm dưới đây.

Thử nghiệm BEAS-2B NQO1 MTT

NAD(P)H:quinon oxidoreductaza 1 (NQO1), còn được gọi là DT diaphoraza, là enzyme chứa FAD đồng đime mà xúc tác các phản ứng khử hai điện tử phụ thuộc NAD(P)H- bắt buộc của các quinon và bảo vệ các tế bào khỏi các tác hại gây độc và gây u của các gốc tự do và các gốc oxy phản ứng tạo ra từ các phản ứng khử một điện tử. Quá trình phiên mã của NQO1 được điều hòa đều đặn bởi Nrf2, và do đó hoạt tính NQO1 là đích cho sự hoạt hóa Nrf2. Vào ngày thứ nhất, các tế bào BEAS-2B đông lạnh (ATCC) được làm tan băng trong bồn nước, được đếm, và tạo huyền phù lại ở nồng độ 250,000 tế bào/ml. Năm mươi microlit tế bào được cho vào các đĩa đáy trong màu đen loại có 384 lỗ. Các đĩa được ủ ở 37°C, 5% CO_2 qua đêm. Vào ngày thứ hai, các đĩa được li tâm và 50nl hợp chất hoặc mẫu đối chứng được bổ sung vào các tế bào. Tiếp đó, các đĩa được ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong 48 giờ. Vào ngày thứ tư, môi trường được hút khỏi đĩa và dịch thủy phân tế bào thô được tạo ra bằng cách bổ sung 13µl đệm phân giải 1X Cell Signaling Technologies với 1 Complete, Mini, EDTA-free Protease Inhibitor Tablet (Roche) cho mỗi 10ml đệm phân giải. Sau khi các đĩa phân giải được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hai microlit dịch thủy phân được lấy ra để sử dụng trong thử nghiệm Cell Titer Glo (Promega) và dung dịch hỗn hợp MTT được điều chế (Prochaska et. al. 1998) để đánh giá hoạt tính NQO1. Năm mươi dung dịch hỗn hợp MTT được bổ sung vào mỗi lỗ, đĩa được li tâm và được phân tích trên máy đọc đĩa Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng nhãn Absorbance 570nm trong 30 phút. Sự tạo thành snar phẩm được đánh giá về mặt động lức và trị số pEC_{50} của việc cảm ứng hoạt tính đặc hiệu NQO1 được tính bằng cách vẽ đồ thị sự thay đổi mức hấp phụ (Delta OD/phút) theo logarit của nồng độ hợp chất, sau đó vẽ theo 3 thông số.

Tất cả các ví dụ được mô tả ở đây đều có hoạt tính enzyme đặc hiệu NQO1 ở các tế bào BEAS-2B với các trị số EC_{50S} nằm trong khoảng >10µM đến <10nM trừ khi được chỉ ra khác đi (xem bảng dưới đây). EC_{50S} <10nM (++++), EC_{50S} 10 - 100nM (+++),

EC_{50}s 100nM - 1μM (++), EC_{50}s 1 - 10μM (+), EC_{50}s >10μM (X), hoặc không được xác định (ND).

Ex #	EC_{50}	Ex #	EC_{50}	Ex #	EC_{50}	Ex #	EC_{50}	Ex #	EC_{50}
1	++	55	++	110	ND	165	+	216	++++
2	++	56	++	111	++	166	++++	217	+++
3	++	57	+	112	++	167	+	218	+++
4	+	58	-	113	++	*168	+	219	++
5	+++	59	-	114	+	169	+	220	+++
6	+	60	ND	115	+	170	++	221	+++
7	-	61	++++	116	+	171	+	222	++++
8	++	62	+	117	+	172	+	223	+++
9	-	63	+	118	+++	173	++	224	+
10	+++	64	++	119	++++	174	++	225	++
11	++++	65	+	120	++	175	++++	226	+
12	++	66	+	121	+	176	++	227	++++
13	++++	67	++	122	+	177	++	228	++
14	++	68	+++	123	+++	178	++	229	+++
15	+++	69	+	124	+	179	++	230	+++
16	+++	70	-	125	+++	180	++	231	+++
17	+	71	-	126	++	181	+++	232	++
18	+++	72	+++	127	++	182	++++	233	++
19	++++	73	+++	128	++	183	+++	234	+
20	++++	74	++	129	++	184	++++	235	+
21	++++	75	++	130	+++	185	++	236	++
22	++++	76	++	131	+	186	++	237	++
23	++++	77	++	132	++	187	+	238	++

24	++++	78	+	133	++++	188	++	239	+++
25	+++	79	+++	134	+	189 chất đồng phân M1	++	240	++
26	+++	80	-	135	+	189 chất đồng phân N1	+++	241	+
27	+++	81	+	136	-	190 chất đồng phân M1	+++++	242	++
28	++	82	-	137	ND	190 chất đồng phân N1	++++	243	+
29	++	83	+	138	ND	191 chất đồng phân M1	++++	244	+
30	++	84	+	139	-	191 chất đồng phân N1	++++	245	++
31	++	85	-	140	ND	192	+++++	246	++
32	+++	86	-	141	-	193	+++++	247	++
33	++	87	++++	142	-	194	+++	248	++
34a	+++	88	+++	143	ND	195	+	249	+++
34b	+++	89	++	144	+	196	++	250	+++
35	++++	90	+	145	++	197	+	251	+

36	++++	91	++	146	++	198	++	252	+++
37	+++	92	++	147	++	199	+++	253	+++
38	++++	93	++	148	++	200	++	254	+
39	+++	94	-	149	+++	201	+++	255	+++
40	++++	95	++	*150	++	202	++++	256	++
41	++++	96	++	151	+++	203	+++	257	++++
42	++++	97	+	152	+++	204	+++	258	+
43	++++	98	+	153	++	205	+++	259	+
44	++++	99	++	154	+++	206	+++	260	++
45	++++	100	+	155	+++	207	++	261	++
46	++	101	++	156	++++	208 chất đồng phân M1	++	262	++
47	-	102	+	157	+	208 chất đồng phân N1	++	263	+
48	+	103	+	158	++	209	+++	264	+
49	ND	104	+	159	+	210	++++	265	+++
50	+	105	+	160	++	211	+++	266	++
51	-	106	+	161	+	212	+++	267	+
52	+	107	++	162	++	213	++++	268	++++
53	+	108	+	*163	+	214	+++	269	++++
54	-	109	+	164	++	215	++++	270	++++

* trong một số định nghĩa, các trị số EC_{50}s là >10μM

Thử nghiệm Nrf2-Keap1 FP

Một kiểu tương tác Nrf2-Keap1 là thông qua hai điểm gắn kết ở miền Neh2 trên Nrf2. Hai điểm này được gọi là mô tip gắn kết DLG (miền then chốt, ái lực μM) và mô tip gắn kết ETGE (miền bản lề, ái lực nM). Protein Keap1 bao gồm vùng chặn mạch N (NTR), miền phức hợp rộng, vệt điểm ảnh, và hỗn độn (brick a' brac) (a broad complex, tramtrack, and brick a' brac domain, BTB), vùng xen vào (IVR), vùng lặp glyxin kép (DGR hoặc Kelch), và vùng chặn mạch C. Các mô tip DLG và ETGE của miền Nrf2's Neh2 gắn kết với miền Kelch của Keap1 với các ái lực khác nhau. Trong thử nghiệm phân cực hóa huỳnh quang (fluorescence polarization-FP) Keap1 Kelch, peptit 16 đơn phân được đánh dấu TAMRA (AFFAQLQLDEETGEFL) chứa mô tip ETGE của Nrf2 và miền Kelch (321-609) của Keap1 được sử dụng. Thử nghiệm này xác định xem liệu hợp chất có tương tác với sự gắn kết giữa Keap1 (361-609) và peptid được đánh dấu TAMRA hay không. Sự gắn kết của peptit Nrf2 được đánh dấu TAMRA vào Keap1 (321-609) dẫn đến tín hiệu FP cao. Nếu hợp chất tương tác với sự gắn kết giữa peptit và protein này, nó sẽ làm cho tín hiệu thử nghiệm giảm đi. Do đó, tín hiệu thử nghiệm tỷ lệ nghịch với sự kìm hãm gắn kết.

Thử nghiệm FP #1:

100nl đường cong đáp ứng liều hợp chất (100X compound dose response curves) (chuỗi dịch pha loãng gấp 3 lần) trong DMSO được nghiền bằng cách sử dụng hệ xử lý chất lỏng Echo (Labcyte) vào các đĩa thử nghiệm màu đen dung tích thấp có 384 lỗ (Greiner, #784076), với DMSO ở cột 6 và 18. Nồng độ đỉnh của hợp chất được đưa vào cột 1 và 13. Keap1 (321-609) được pha loãng đến 40nM (2X) trong đệm thử nghiệm 1X (50mM Tris, pH 8,0, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 2mM CHAPS, và 0,005% BSA) và 5ul được bổ sung bằng cách sử dụng Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation) được trang bị ống định lượng có đầu bằng kim loại vào tất cả các lỗ của đĩa chứa hợp chất, ngoại trừ cột 18. Cột 18 chỉ nhận 5ul đệm thử nghiệm. Ngay lập tức, 5μl dung dịch peptit được đánh dấu Tamra nồng độ 16nM (2X) (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals) được bổ sung vào tất cả các lỗ của đĩa. Các đĩa được quay với tốc độ 500 vòng/phút trong 1 phút, được ủ trong 1h ở nhiệt độ trong phòng, và đọc trên máy Analyst GT (Molecular Devices) được trang bị các bộ lọc kích thích (530/25nm) và phát xạ (580/10nm) được thiết kế cho các đầu dò Tamra. Kính lưỡng hướng sắc 561nm cũng được sử dụng trong thiết bị phân tích. Các

nồng độ thử nghiệm cuối của Keap1 (321-609) và peptit được đánh dấu Tamra lần lượt là 20nM và 8nM. Các đánh giá huỳnh quang, được thể hiện là mP, được sử dụng để biến đổi dữ liệu. Hoạt tính của hợp chất được tính dựa vào phần trăm ức chế, được chuẩn hóa đối với các mẫu đối chứng trong thử nghiệm (Đối chứng 1 chứa đồng thời peptit Tamra và Keap1 (321-609) (đáp ứng 0%) và đối chứng 2 chỉ chứa peptit Tamra (đáp ứng 100%)). Việc phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách xử dụng gói phần mềm Abase XE (Surrey, United Kingdom. Các trị số % ức chế được tính theo biểu thức:

100-(100*((mức đáp ứng của hợp chất-trung bình của đối chứng 2)/(trung bình của đối chứng 1-trung bình của đối chứng 2))).

Để tính các trị số pIC_{50}, Abase XE sử dụng biểu thức bốn thông số.

Tất cả các ví dụ được mô tả trong bản mô tả này đều có hoạt tính trong thử nghiệm Keap1/Nrf2 FP như được liệt kê (xem bảng dưới đây) trừ phi được chỉ ra khác đi. Các trị số IC_{50} <10nM (+++++), IC_{50} 10 - 100nM (++++), IC_{50} 100nM - 1μM (+++), IC_{50} 1 - 10μM (++), IC_{50} 10 - 100μM (+), IC_{50} >100μM (X), hoặc không được xác định (ND).

Ex #	IC_{50}	Ex #	IC_{50}	Ex #	IC_{50}	Ex #	IC_{50}	Ex #	IC_{50}
1	++++	54	+++	108	+++	169	+++	218	++++
2	++++	55	++++	109	++	170	+++	219	+++
3	++++	56	++++	110	ND	171	++++	220	++++
4	+++	57	++++	111	++	172	+++	221	++++
5	++++	58	+++	112	+++	173	++++	222	++++
6	++++	59	++++	113	++	174	+++	223	++++
7	++	60	ND	114	++	175	++++	224	++++
8	++++	61	++++	115	++++	176	++++	225	+++
9	++	62	+++	116	++++	177	++++	226	++++
10	++++	63	++++	117	++++	178	++++	227	++++
11	+++++	64	++++	118	++++	179	++++	228	++++
12	++++	65	++++	119	++++	180	++++	229	++++
13	+++++	66	+++	120	++++	181	++++	230	++++

14	++++	67	++++	121	+++	182	++++	231	++++
15	++++	68	++++	122	+++	183	++++	232	++++
16	+++++	69	++++	123	++++	184	++++	233	+++
17	++++	70	++++	124	++++	185	+++	234	+++
18	+++++	71	++++	125	++++	186	++++	235	+++
19	++++	72	++++	126	+++	187	+++	236	+++
20	+++++	73	++++	127	++++	188	++++	237	+++
21	++++	74	+++	128	++++	189 chất đồng phân M1	++++	238	++++
22	+++++	75	++++	129	++++	189 chất đồng phân N1	++++	239	++++
23	+++++	76	+++	130	++++	190 chất đồng phân M1	++++	240	++++
24	+++++	77	++++	131	++++	190 chất đồng phân N1	++++	241	++++
25	++++	78	++++	132	++++	191 chất đồng phân M1	++++	242	++++
26	+++++	79	++++	133	++++	191 chất đồng phân N1	+++++	243	+++

27	++++	80	++	134	++++	192	+++++	244	++++
28	++++	81	++++	135	++++	193	++++	245	++++
29	++++	82	++	136	++++	194	++++	246	++++
30	++++	83	++++	145	++++	195	+++	247	++++
31	++++	84	++++	146	++++	196	+++	248	++++
32	++++	85	++++	147	++++	197	++++	249	++++
33	++++	86	+++	148	++++	198	++++	250	++++
34a	++++	87	++++	149	++++	199	++++	251	+
34b	++++	88	++++	150	++++	200	++++	252	++++
35	++++	89	++++	151	++++	201	++++	253	++++
36	++++	90	+++	152	++++	202	++++	254	++++
37	++++	91	+	153	++++	203	++++	255	++++
38	++++	92	++++	154	++++	204	++++	256	++++
39	++++	93	++	155	++++	205	++++	257	++++
40	++++	94	-	156	++++	206	++++	258	+++
41	++++	95	+++	157	+++	207	++++	259	+++
42	++++	96	++	158	++++	208 chất đồng phân M1	++++	260	+++
43	++++	97	++	159	++++	208 chất đồng phân N1	++++	261	+++
44	++++	98	++	160	++++	209	++++	262	+++
45	++++	99	+	161	+++	210	++++	263	++
46	+++	100	++	162	+++	211	++++	264	++
47	+++	101	+++	163	++	212	++++	265	++++

48	+++	102	++	164	++++	213	++++	266	+++
49	ND	103	++	165	+++	214	++++	267	++
50	+++	104	+	166	++++	215	++++	268	++++
51	++	105	++	167	+++	216	++++	269	++++
52	+++	106	++	168	++++	217	++++	270	+++
53	+++	107	+++						

Thử nghiệm FP #2

Các đường cong pha loãng bán logarit 10 điểm trong DMSO được điều chế trong các đĩa polypropylen loại 96 lỗ đến nồng độ thử nghiệm cuối được pha loãng gấp 100 lần. Sau đó các đường cong hợp chất được pha loãng gấp 10 lần trong đệm thử nghiệm (50mM Tris, pH 8,0, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 2mM CHAPS, và 0,005% BSA). Cho 5µl đường cong đáp ứng liều hợp chất pha loãng gấp 10 vào đĩa thử nghiệm Costar làm bằng polystyren màu đen loại 384 lỗ (Corning, #3573) với các cột 1, 12, 13, và 24 chỉ nhận DMSO. Dung dịch hợp chất có nồng độ cao nhất được cho vào các cột 2 và 14. Keap1 (321-609) được pha loãng đến 17,5nM (2.5X) trong đệm thử nghiệm và 20µl được bổ sung vào tất cả các lỗ ngoại trừ các cột 12 và 24 (các hàng A-H), mà chỉ nhận 20µl đệm thử nghiệm. Ngay lập tức, 25µl peptit được đánh dầu Tamara nồng độ 4nM (pha loang 2 lần) (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals) trong đệm thử nghiệm được cho vào tất cả các lỗ ngoại trừ các cột 12 và 24 (các hàng I-P), mà chỉ nhận 25µl đệm thử nghiệm. Đĩa thử nghiệm được gắn bằng màng màng lá kim loại, lắc ở tốc độ 600 vòng/phút trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó đọc trên máy Pherastar (BMG), được trang bị mô đun thị giác TAMRA FP (các máy lọc kích thích 540/20nm và phát xạ 590/20nm). Các đánh giá huỳnh quang, được thể hiện là mP, được sử dụng để biến đổi dữ liệu. Các nồng độ thử nghiệm cuối của Keap1 (321-609) và peptit được đánh dấu Tamra lần lượt là 7nM và 2nM. Đối với mỗi đĩa, sự gia tăng Pherastar được điều chỉnh sau khi đặt mức tối thiểu là 35mP. Số ghi số liệu cơ bản trung bình được tự động trừ đi từ mỗi mẫu. Hoạt tính của hợp chất được tính dựa vào phần trăm ức chế, được chuẩn hóa với mẫu đối chứng trong thử nghiệm (Mẫu đối chứng 1 chứa đồng thời Tamra peptit và Keap1 (321-609) (đáp ứng 0%) và mẫu đối chứng 2 chỉ

chứa Tamra peptit (đáp ứng 100%)). Mẫu đối chứng 3, chỉ chứa Keap1 (321-609) ở các cột 12 và 24 (các hàng I-P) được sử dụng làm số liệu cơ bản. Việc phân tích dữ liệu được xử lý theo Prism bằng cách đầu tiên khai triển % trị số ức chế bằng cách sử dụng hàm x=logx và sau đó sử dụng đường cong liều-đáp ứng đường xicmoit theo phương trình hồi quy không tuyến tính (độ dốc biến thiên) để xác định các trị số pIC_{50}. % ức chế = 100*(1-((mức đáp ứng của hợp chất-mức tối thiểu trung bình)/(mức tối đa trung bình-mức tối thiểu trung bình))).

Tất cả các ví dụ được mô tả ở đây đều có hoạt tính trong thử nghiệm Keap1/Nrf2 FP như được liệt kê trừ phi có lưu ý khác (xem bảng dưới đây). Các IC_{50} <10nM (+++++), các IC_{50} nằm trong khoảng 10-100nM (++++), các IC_{50} nằm trong khoảng 100nM - 1μM (+++), các IC_{50} nằm trong khoảng 1 - 10μM (++). Và các IC_{50} nằm trong khoảng 10 - 100μM (+), các IC_{50} >100μM (X), hoặc không được xác định (ND).

Ex #	IC_{50}
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	ND

Phương pháp sử dụng

Hợp chất theo sáng chế là chất điều hòa Nrf2, và hữu ích trong việc phòng và điều trị các rối loạn đường hô hấp và các rối loạn không liên quan đến đường hô hấp, bao gồm COPD, hen suyễn, chứng xơ hóa, hen suyễn cấp và mãn tính, bệnh phổi do phơi nhiễm môi trường, viêm phổi cấp, viêm phổi mãn tính, bệnh α1 antitrypsin, bệnh xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương

thận cấp do nhiễm trùng huyết, tổn thương thận cấp (AKI), bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận trong quá trình cấy ghép thận, bệnh tăng áp phổi, xơ vữa động mạch, cao huyết áp, suy tim, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh tự kỷ, mất điều hòa Friedreich (FA), xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh viêm loét đại tràng, ung thư ruột già, thoái hóa điểm vàng (khô) AMD và thoái hóa điểm vàng (ướt) AMD, thương tổn mắt, loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuchs (FECD), viêm màng bồ đào hoặc các triệu chứng viêm mắt khác, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do ngộ độc (như bệnh gan do axetaminophen), viêm gan virut, xơ gan, bệnh vẩy nến, viêm da/tác động khu trú của chiếu xạ, ức chế miễn dịch do chiếu xạ, tiền sản giật, và chứng say độ cao.

Bởi vậy, theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị các triệu chứng này.

Phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức I với một lượng hữu hiệu và an toàn hoặc muối dược dụng của chúng cho bệnh nhân theo yêu cầu.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị" liên quan đến tình trạng bệnh có nghĩa là: (1) cải thiện hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh lý hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng, (2) can thiệp vào (a) một hoặc nhiều điểm trong tầng sinh học mà dẫn đến hoặc chịu trách nhiệm về tình trạng hoặc (b) một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng bệnh lý, (3) làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tác động liên quan đến ính trạng bệnh lý, hoặc (4) làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh lý hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng bệnh lý.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng "phòng ngừa" không phải là thuật ngữ tuyệt đối. Trong y khoa, "phòng ngừa" được hiểu là liên quan đến việc sử dụng thuốc có tính phòng ngừa để làm giảm đáng kể khả năng hoặc tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh hoặc biến đổi sinh học của bệnh, hoặc làm chậm sự khởi phát của tình trạng bệnh như vậy hoặc biến đối sinh học của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, "lượng hữu hiệu và an toàn" liên quan đến hợp chất theo sáng chế hoặc tác nhân có hoạt tính dược có nghĩa là một lượng hợp chất đủ để điều trị tình trạng bệnh của bệnh nhân nhưng đủ thấp để tránh nhiều tác dụng phụ (theo tỉ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý) trong phạm vi của việc đánh giá y khoa có cơ sở. Lượng hữu

hiệu và an toàn của hợp chất sẽ thay đổi theo hợp chất cụ thể được lựa chọn (chẳng hạn xem xét tính hiệu nghiệm, hiệu quả, và thời gian bán hủy của hợp chất); đường sử dụng cụ thể được lựa chọn; tình trạng bệnh đang được điều trị; tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh đang được điều trị; độ tuổi, độ lớn, cân nặng, và tình trạng vật lý của bệnh nhân cần được điều trị; lịch sử y khoa của bệnh nhân được điều trị; thời gian điều trị; bản chất của phép trị liệu đồng thời; hiệu quả điều trị mong muốn; và các yếu tố tương tự, nhưng tuy nhiên có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định theo cách thông thường.

Như được sử dụng ở đây, "bệnh nhân" đề cập đến người hoặc động vật khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường sử dụng bất kỳ, bao gồm sử dụng toàn thân và sử dụng khu trú. Sử dụng toàn thân bao gồm việc sử dụng qua đường miệng, sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng qua da, sử dụng trong trực tràng và sử dụng bằng cách hít. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa đề cập đến các đường sử dụng trong ruột, qua da, hoặc bằng cách hít, và điển hình là bằng cách tiêm hoặc truyền. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm truyền trong tim hoặc tĩnh mạch, trong cơ và dưới da. Hít là sử dụng qua phổi người bệnh là hít qua đường miệng hoặc qua đường mũi. Sử dụng khu trú bao gồm sử dụng trên da cũng như trong mắt, tai, trong âm đạo, và sử dụng trong mũi.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một lần hoặc theo chế độ liều lượng trong đó số lượng liều dùng được sử dụng ở các khoảng thời gian khác nhau tùy thời kỳ nhất định. Ví dụ, liều dùng có thể được sử dụng một, hai, ba hoặc bốn lần mỗi ngày. Liều dùng có thể được sử dụng cho đến khi tác dụng điều trị mong muốn được cải thiện hoặc duy trì hiệu quả điều trị mong muốn một cách vô hạn định. Các chế độ liều dùng thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào các đặc tính dược động học của hợp chất này, chẳng hạn như sự hấp phụ, sự phân bố, và chu kỳ nửa phân rã mà có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các chế độ liều dùng thích hợp, bao gồm khoảng thời gian mà các chế độ như vậy được sử dụng, đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi và tình trạng vật lý của cá nhân được điều trị, lịch sử y khoa của cá nhân được điều trị, bản chất của phép trị liệu đồng thời, tác dụng điều trị mong muốn, và các yếu tố tương tự nằm trong kiến thức và chuyên môn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các chế độ liều dùng thích hợp có thể cần sự điều chỉnh liên quan đến phản ứng của cá nhân đối với chế độ liều dùng hoặc qua thời gian mà cá nhân cần sự thay đổi.

Các liều lượng hàng ngày đặc trưng có thể thay đổi phụ thuộc vào đường sử dụng cụ thể được lựa chọn. Liều dùng điển hình để sử dụng qua đường miệng thay đổi từ 1mg đến 1000mg một người một ngày. Liều dùng ưu tiên là từ 1 - 500 mg một lần hàng ngày, được ưu tiên hơn là từ 1 - 100mg một người một ngày. Liều dùng thay đổi từ 0,1 - 1000 mg/ngày, ưu tiên là từ 0,1 - 500mg/ngày, và ưu tiên hơn là từ 0,1 - 100mg/ngày. Liều hít hàng ngày thay đổi từ 10µg - 10mg/ngày, ưu tiên là 10µg - 2mg/ngày, và ưu tiên hơn là 50µg - 500µg/day.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất. Như được sử dụng ở đây, "tiền dược chất" của hợp chất theo sáng chế là dẫn xuất chức năng của hợp chất mà, dựa trên việc sử dụng cho bệnh nhân, cuối cùng giải phóng hợp chất theo sáng chế in vivo. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm tiền dược chất có thể cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện một hoặc nhiều tác dụng sau: (a) thay đổi sự khởi phát hợp chất in vivo; (b) thay đổi khoảng thời gian tác động của hợp chất in vivo; (c) thay đổi sự vận chuyển hoặc phân phối hợp chất in vivo; (d) thay đổi độ tan của hợp chất in vivo; và (e) khắc phục tác dụng phụ hoặc khó khăn khác vướng phải do hợp chất. Các dẫn xuất chức năng đặc trưng được sử dụng để điều chế các tiền dược chất bao gồm các biến đổi hợp chất mà được phân tách bằng hóa học hoặc bằng enzym in vivo. Các biến đổi như vậy, mà bao gồm việc tạo ra phosphat, amit, este, thioeste, cacbonat, và carbamat, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Chế phẩm

Các hợp chất theo sáng chế thông thường, nhưng không nhất thiết, được pha chế thành các dược phẩm trước khi cho bệnh nhân sử dụng. Theo đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc các tá dược dược dụng.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và đóng thành dạng khối trong đó lượng an toàn và hữu hiệu hợp chất theo sáng chế có thể được chiết ra và sau đó cho cá nhân sử dụng ở dạng bột hoặc xirô. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế

có thể được điều chế và đóng gói thành dạng liều lượng đơn vị trong đó mỗi đơn vị vật lý riêng chứa lượng an toàn và hữu hiệu hợp chất theo sáng chế. Nếu được điều chế ở dạng liều lượng đơn vị, các dược phẩm theo sáng chế thường chứa từ 1mg đến 1000mg.

Các dược phẩm theo sáng chế thường chứa một hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, trong một số phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, trong một số phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế chứa hai hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa thêm một hoặc các hợp chất hoạt tính dược.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tá dược dược dụng" nghĩa là nguyên liệu, chế phẩm hoặc chất mang dược dụng liên quan đến dạng tạo thành hoặc độ đặc của dược phẩm. Mỗi tá dược phải tương thích với các thành phần khác của dược phẩm khi được trộn lẫn sao cho các tương tác mà sẽ làm giảm đáng kể hiệu quả của hợp chất theo sáng chế khi được sử dụng cho bệnh nhân và các tương tác mà sẽ dẫn đến các dược phẩm mà không dược dụng được tránh. Ngoài ra, mỗi tá dược tất nhiên phải đủ độ tinh khiết cao để biểu hiện tính dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế và tá dược hoặc các tá dược dược dụng sẽ được pha chế cụ thể thành dạng liều lượng phù hợp với việc sử dụng cho mỗi bệnh nhân bằng đường sử dụng mong muốn. Ví dụ, các dạng liều lượng bao gồm các loại phù hợp với (1) sử dụng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên bọc, viên tròn, viên ngậm dẹt, bột, xirô, cồn ngọt, huyền phù, dung dịch, nhũ tương, túi bột thơm, và viên nhộng; (2) sử dụng ngoài đường tiêu hóa như dung dịch vô trùng, huyền phù, và bột để hoàn nguyên; (3) sử dụng qua da như miếng đắp trên da; (4) sử dụng trong trực tràng như thuốc đạn; (5) hít như bột khô, sol khí, huyền phù, và dung dịch; và (6) sử dụng khu trú như kem, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, dung dịch, hồ bột, thuốc xịt, bọt và gel.

Các tá dược dược dụng thích hợp sẽ thay đổi phụ thuộc vào dạng liều lượng cụ thể được chọn. Ngoài ra, các tá dược dược dụng thích hợp có thể được chọn chức năng cụ thể mà chúng có thể đóng vai trò trong chế phẩm. Ví dụ, các tá dược dược dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất dạng liều lượng đồng đều. Các tá dược dược dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất các dạng liều lượng ổn định. Các tá dược dược dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc

mang hoặc vận chuyển hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế khi được sử dụng cho cá nhân từ một cơ quan, hoặc một phần cơ thể, tới một cơ quan khác, hoặc phần khác của cơ thể. Các tá dược dược dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng thúc đẩy sự phù hợp.

Các tá dược dược dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất bôi trơn, chất trợ chảy, chất tạo hạt, chất bọc, chất làm ướt, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, nhũ tương, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất bọc vị, chất tạo màu, chất chống kết khối, chất hút ẩm, chất tạo chelat, chất làm dẻo, chất tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các tá dược dược dụng nhất định có thể đóng nhiều hơn một vai trò và có thể có các chức năng thay thế phụ thuộc vào có bao nhiêu tá dược trong sự có mặt của trong chế phẩm và các thành phần khác trong sự có mặt của trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có kiến thức và kỹ năng trong lĩnh vực có thể chọn các tá dược dược dụng với lượng thích hợp để sử dụng theo sáng chế. Ngoài ra, có nhiều nguồn sẵn có mà mô tả các tá dược dược dụng và có thể hữu ích cho việc chọn lọc các tá dược dược dụng thích hợp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ví dụ bao gồm tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) và The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Các dược phẩm theo sáng chế được điều chế sử dụng các kỹ thuật và phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Một số phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực được mô tả trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng liều lượng rắn dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang chứa một lượng an toàn và hữu hiệu hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Các chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, dextroza, manitol, sorbitol, tinh bột (như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ), xenluloza và dẫn xuất của nó (như xenluloza vi tinh thể), canxi sulfat, và canxi phosphat hai bazơ. Dạng liều lượng rắn dùng qua đường

miệng có thể còn chứa chất kết dính. Các chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột (như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ), gelatin, keo, natri anginat, axit anginic, tragacan, gôm guar, povidon, và xenluloza và dẫn xuất của nó (như xenluloza vi tinh thể). Dạng liều lượng rắn dùng qua đường miệng có thể còn chứa chất gây rã. Các chất gây rã thích hợp bao gồm crospovidon, tinh bột natri glycolat, croscarmeloza, axit anginic và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều lượng rắn dùng qua đường miệng có thể còn chứa chất bôi trơn. Các chất bôi trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, và bột talc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng liều lượng thích hợp cho sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân bao gồm việc sử dụng dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong da. Dược phẩm thích hợp cho sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng dạng nước hoặc dạng không nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất tan mà làm tạo thành isotonic với máu của thể tiếp nhận; và các huyền phù khử trụng dạng nước và dạng không có nước mà có thể bao gồm các chất tạo huyền phù và các chất làm dầy. Các chế phẩm có thể được bào chế ở dạng liều duy nhất hoặc các hộp có nhiều liều, ví dụ ống thuốc tiêm và bình có gắn xi, và có thể được lưu giữ ở điều kiện khô lạnh mà chỉ cần bổ sung chất mang lỏng khử trùng, ví dụ nước để tiêm ngay khi sử dụng. Dung dịch tiêm được chế ngay lúc dùng và huyền phù có thể được bào chế từ bột đã khử trùng, hạt, viên nén.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng liều lượng thích hợp sử dụng cho bệnh nhân bằng cách xông. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được xông vào phổi dưới dạng bột khô, sol khí, huyền phù hoặc dung dịch.

Chế phẩm bột khô đưa vào phổi bằng cách hít chứa hợp chất theo sáng chế điển hình là dạng bột mịn cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng dạng bột mịn. Tá dược Các tá dược dược dụng đặc biệt thích hợp sử dụng trong bột khô đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và bao gồm lactoza, tinh bột, manitol, và mono-, di-, và polysaxcarit.

Bột khô có thể được sử dụng cho bệnh nhân qua ống hít bột khô có khoang chứa (RDPI) có một bộ phận chứa phù hợp cho việc lưu trữ nhiều liều thuốc (không định trước) ở dạng bột khô. RDPI điển hình bao gồm một phương tiện đo từng liều lượng thuốc từ bộ phận chứa đến vị trí phân phối. Ví dụ, thiết bị định liều có thể bao gồm một

cốc định liều mà có thể di động từ vị trí đầu tiên nơi mà cốc được đổ thuốc từ bộ phận chứa đến vị trí thứ hai nơi chứa liều thuốc đã xác định cho bệnh nhân hít.

Mặt khác, bột khô có thể bào chế trong viên nang (như gelatin hoặc chất dẻo), ống thuốc, hoặc gói phồng để sử dụng trong ống hít bột khô đa liều (MDPI). MDPI là ống hít trong đó thuốc được đựng trong túi đa liều chứa (hoặc mang) nhiều liều thuốc đã định liều (các phần của chúng). Khi bột khô được bào chế dưới dạng gói phồng, nó bao gồm nhiều gói phồng để chứa thuốc ở dạng bột khô. Các gói phồng thông thường được sản xuất theo cách thông thường để dễ dàng sử dụng thuốc. Ví dụ, các gói phồng có thể được sắp xếp theo dạng tròn trên bao gói phồng dạng đĩa, hoặc các gói phồng có thể thon dài dưới dạng, ví dụ bao gồm một dải hoặc băng. Mỗi viên nang, ống thuốc, hoặc gói phòng có thể, ví dụ, chứa từ 20µg-10mg hợp chất theo sáng chế.

Sol khí có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù hoặc hòa tan hợp chất theo sáng chế trong chất đẩy được hóa lỏng. Chất đẩy thích hợp bao gồm halocacbon, hydrocacbon và các khí hóa lỏng khác. Chất đẩy điển hình bao gồm: tricloflometan (chất đẩy 11), dicloflometan (chất đẩy 12), diclotetrafloetan (chất đẩy 114), tetrafloetan (HFA-134a), 1,1-diffloetan (HFA-152a), difflometan (HFA-32), pentaffloetan (HFA-12), heptaffloropan (HFA- 227a), perffloropan, perfflobutan, perfflopentan, butan, isobutan, và pentan. Sol khí chứa hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng cho bệnh nhân qua ống hít định liều (MDI). Các thiết bị này đều đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sol khí có thể chứa thêm tá dược dược dụng thông thường được sử dụng với các máy hít đa liều như chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, đồng dung môi và các tá dược khác để cải thiện tính ổn định vật lý của chế phẩm, cải thiện vận hành van, cải thiện khả năng hòa tan hoặc cải thiện vị.

Huyền phù và dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng cho bệnh nhân qua máy xông khí dung. Dung môi hoặc chất huyền phù được sử dụng cho điều trị bằng khí rung có thể là chất lỏng dược dụng bất kỳ như nước, nước muối, rượu hoặc glycol như etanol, rượu isopropyl, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, v.v. hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch nước muối sử dụng các muối mà có ít hoặc không có hoạt tính dược lý sau khi sử dụng. Cả hai muối hữu cơ, như muối kim loại kiềm hoặc muối halogen amoni như natri clorua, kali clorua hoặc muối hữu cơ, như

kali, natri và muối amoni hoặc các axit hữu cơ như axit ascorbic, axit xitric, axit axetic, axit tartaric, v.v. có thể được sử dụng cho mục đích này.

Các tá dược dược dụng khác có thể được bổ sung vào huyền phù hoặc dung dịch. Hợp chất theo sáng chế có thể được ổn định bằng cách bổ sung axit vô cơ, như axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric và/hoặc axit phosphoric; axit hữu cơ như axit ascorbic, axit xitric, axit axetic và axit tartaric, v.v., chất tạo phức như EDTA hoặc axit xitric và muối của chúng; hoặc chất chống oxy hóa như vitamin E hoặc axit ascorbic. Các chất này có thể được sử dụng riêng hoặc cùng nhau để ổn định hợp chất theo sáng chế. Các chất bảo quản có thể được bổ sung như benzalkoni clorua hoặc axit benzoic và muối của chúng. Các chất nổi bề mặt đặc biệt được thêm vào để cải thiện tính ổn định vật lý của huyền phù. Các chất này bao gồm lexitin, dinatri dioxtylsulphosucxinat, axit oleic và sorbitan este.

Các hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác mà có thể hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị bệnh như dị ứng, bệnh viêm, bệnh tự miễn; liệu pháp miễn dịch kháng nguyên, kháng histamin, corticosteroit, NSAIDs, chất điều biến leukotrien, chất ức chế iNOS, chất ức chế, chất ức chế IKK2, chất ức chế p38, chất ức chế Syk, chất ức chế proteaza như chất ức chế elastaza, chất đối kháng integrin (như chất đối kháng beta-2 integrin), chất chủ vận adenosin A2a, chất ức chế giải phóng trung bình như natri cromoglyxat, chất ức chế 5-lipoxygenaza, chất đối kháng DP1, chất đối kháng DP2, PI3K delta, chất ức chế ITK, chất ức chế LP (lysophosphatidic) hoặc chất ức chế FLAP (protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza), tác nhân dãn phế quản (như chất đối kháng muscarinic, chất chủ vận beta-2), metotrexat, và các chất tương tự; liệu pháp kháng thể đơn dòng như anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 và các chất tương tự; các liệu pháp thụ thể xytokin như etanrcept và các chất tương tự; liệu pháp miễn dịch không đặc hiệu kháng nguyên (như interferon hoặc các xytokin/chemokin, các chất điều biến thụ thể chemokin như các chất đối kháng CCR3, CCR4 hoặc CXCR2, các chất chủ vận hoặc đối kháng xytokin/chemokin khác, chất chủ vận TLR và các chất tương tự).

Hợp chất cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất trợ cấy ghép bao gồm Xyclosporine, Tacrolimus, Mycophenolat mofetil, Prednisone, Azathioprine, Sirolimus, Daclizumab, Basiliximab, hoặc OKT3.

Chúng cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc dùng cho bệnh tiểu đường: metformin (biguanides), meglithinides, sulfonylureas, chất ức chế DPP-4, Thiazolidinediones, Alpha-glucosidaza, chất ức chế Amylin mimetics, Incretin mimetics, insulin.

Hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc giảm áp như thuốc lợi tiểu, chất ức chế ACE, ARBS, chất chẹn kênh canxi và chất chẹn beta.

Một phương án của sáng chế bao gồm các hợp phần chứa một hoặc hai thuốc điều trị khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng, khi thích hợp, (các) thành phần trị liệu khác có thể được sử dụng dưới dạng muối, ví dụ dưới dạng muối kim loại kiềm hoặc muối amin hoặc dưới dạng muối cộng axit, hoặc tiền dược chất, hoặc dưới dạng este, ví dụ alkyl este bậc thấp, hoặc dưới dạng dung môi, ví dụ các hydrat để tối ưu hóa hoạt tính và/hoặc tính ổn định và/hoặc các đặc tính vật lý, như khả năng hòa tan thành phần trị liệu. Cũng được hiểu là, khi thích hợp, thành phần trị liệu có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết quang.

Các hợp phần đề cập trên đây có thể được điều chế theo cách tiện dụng dưới dạng dược phẩm chứa hợp phần như được nêu trên cùng với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng là một khía cạnh khác của sáng chế.

Hợp chất riêng biệt của hợp phần này có thể được sử dụng liên tục hoặc đồng thời trong dược phẩm riêng biệt hoặc kết hợp. Theo một phương án, hợp chất riêng biệt sẽ được sử dụng đồng thời trong dược phẩm kết hợp. Các liều lượng thích hợp của các thuốc điều trị đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Sáng chế nhờ đó tạo thành, theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa hợp phần bao gồm hợp chất theo sáng chế cùng với một chất có hoạt tính chữa bệnh khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không được dự định là làm giới hạn phạm vi sáng chế, mà nhằm hướng dẫn người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng các hợp chất, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế. Trong khi mô tả các phương án cụ thể theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các sửa đổi và thay đổi có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Tất cả nhiệt độ được thể hiện là độ C, tất cả dung môi có độ tinh khiết cao nhất và tất cả phản ứng chạy dưới các điều kiện khan trong môi trường argon (Ar) hoặc nitơ (N_2) khi cần thiết.

Các đĩa lớp mỏng Analtech Silica Gel GF và E. Merck Silica Gel 60 F-254 được sử dụng cho phép sắc ký lớp mỏng. Cả hai phép sắc ký nhanh và trọng lực đều được tiến hành trên silica gel E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh). Hệ thống CombiFlash® được sử dụng để tinh chế trong ứng dụng này được mua từ Isco, Inc. Tinh chế CombiFlash® được tiến hành sử dụng các cột silica gel được đóng gói trước, máy dò với độ dài bước sóng UV ở 254nM và các loại dung môi hoặc các hỗn hợp dung môi.

HPLC điều chế được thực hiện sử dụng hệ thống điều chế Gilson với thiết bị dò bước sóng UV hoặc hệ thống Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) với thiết bị dò khối lượng và bước sóng UV thay đổi. Các loại cột pha đảo, ví dụ, Luna 5m C18(2) 100A, SunFire C18, XBridge C18, Atlantics T3 được sử dụng trong quá trình tinh chế với sự lựa chọn cột mang phụ thuộc vào các điều kiện được sử dụng trong tinh chế. Các hợp chất được rửa giải sử dụng gradien chứa CH_3CN và nước. Các điều kiện trung hòa sử dụng gradien chứa CH_3CN và nước mà không có thêm chất điều chỉnh, các điều kiện axit sử dụng chất điều chỉnh axit, thông thường là TFA 0,1% (bổ sung vào cả CH_3CN và nước) và các điều kiện bazơ sử dụng chất điều chỉnh bazơ, thông thường là NH_4OH 0,1% (bổ sung vào nước). HPLC phân tích được chạy bằng cách sử dụng hệ thống Agilent, Shimadzu/Sciex LCMS với việc dò bước sóng UV sử dụng phép sắc ký cột pha đảo với CH_3CN và gradien nước với chất cải biến TFA 0,02 hoặc 0,1% (bổ sung vào từng dung môi). LC-MS được xác định bằng cách sử dụng PE Sciex Single Quadrupole 150EX LC-MS, hoặc dụng cụ ZQ Single Quadrupole LC-MS nước. Hợp chất được phân tích sử dụng cột pha đảo, ví dụ, Thermo Hypersil Gold C18, rửa giải sử dụng gradien of CH_3CN và nước với phần trăm chất cải biến thấp như TFA 0,02% chẳng hạn.

SFC bất đối điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống SFC điều chế Thar/Waters với hệ dò bước sóng UV riêng rẽ. Các cột SFC bất đối, như Chiralpak IA, IC, AY, AD được sử dụng trong quá trình tinh chế. Các hợp chất được rửa giải bằng cách sử dụng CO_2 lỏng siêu tới hạn và đồng dung môi, như MeOH, EtOH, IPA, và hỗn hợp của các dung môi này theo tỉ lệ khác nhau dựa trên tính chọn lọc của hợp chất. Các chất điều chỉnh (TFA 0,1%, NH_4OH, DEA) sẽ được sử dụng khi cần thiết.

Analytical Chiral SFC được chạy sử dụng hệ thống Thar/Waters SFC với thiết bị dò bước sóng UV biến thiên. Các cột SFC bất đối, như Chiralpak IA, IB, IC, ID, AY, AD, AS, CCL4 được sử dụng trong quá trình tinh chế. Các hợp chất được rửa giải bằng cách sử dụng CO_2 lỏng siêu tới hạn và đồng dung môi, như MeOH, EtOH, IPA, và hỗn hợp của các dung môi này theo tỉ lệ khác nhau dựa trên tính chọn lọc của hợp chất. Các chất điều chỉnh (TFA 0,1%, NH_4OH, DEA) sẽ được sử dụng khi cần thiết.

Celite® là chất trợ lọc chứa silic dioxit diatomit được rửa bằng axit, và là nhãn hiệu đã đăng ký của Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® là chất hấp phụ trên cơ sở silica gel được tạo chức hóa, và là nhãn hiệu đã đăng ký của Biotage AB Corp., Thụy Điển.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi ở 400 MHz sử dụng phổ kế Bruker AVANCE 400 hoặc Brucker DPX400. $CDCl_3$ là đơtoricloform, DMSO-D_6 là hexađơtoriodimetylsulfoxit, và MeOD là tetrađơtoriometanol, CD_2Cl_2 là đơtoriodiclometan. Độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo phần triệu (δ) thấp (downfield) so với chất tetrametylsilan chuẩn nội (TMS) hoặc được hiệu chuẩn thành tín hiệu proton dư trong dung môi NMR (ví dụ $CHCl_3$ trong $CDCl_3$). Các chữ viết tắt cho dữ liệu NMR là như sau: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, app = apparent, br = broad. *J* biểu thị hằng số kết hợp NMR được tính theo Hertz.

Việc gia nhiệt các hỗn hợp phản ứng bằng bức xạ vi sóng được thực hiện trong bình phản ứng vi sóng Biotage Initiator®, thường sử dụng chế độ hấp phụ cao.

Các khoang hoặc cột chứa các nhóm chức trên cơ sở polyme (axit, bazơ, chất chelat kim loại, v.v) có thể được sử dụng làm bộ phận tách và tinh chế hợp chất (workup). Cột hoặc khoang chứa "amin" được sử dụng để trung hòa hoặc bazơ hóa các hỗn hợp phản ứng hoặc sản phẩm có tính axit. Chúng bao gồm NH_2 Aminopropyl SPE-ed SPE Cartridges có thể mua từ hãng Applied Separations và dietylamino SPE cartridges có thể mua từ hãng United Chemical Technologies, Inc.

Các từ viết tắt được liệt kê trong bảng dưới đây. Tất cả các từ viết tắt khác là như được mô tả trong tài liệu ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

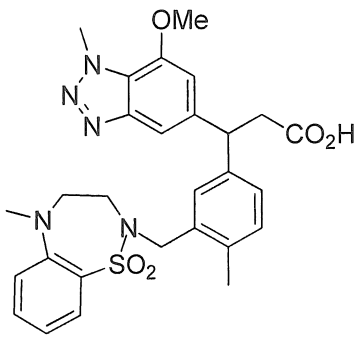
Bảng chữ viết tắt

$Pd_2(dba)_3$: *tris*(dibenzylideneaxeton)-dipaladi(0)	$Pd(OAc)_2$: paladi(II) axetat
$PdCl_2(dppf)$: [1,1'-*bis*(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II)	$(PPh_3)_2PdCl_2$: *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua
Pd/C: paladi trên cacbon	$Pd(OH)_2/C$: paladi hydroxit trên cacbon
$[RhCl(cod)]_2$: clo(1,5-xyclooxtadien)rodi(I) dime	$Rh_2(OAc)_4$: rodi(II) axetat dime
Cs_2CO_3: xesi cacbonat	NaH: natri hydrua
CH_3CN hoặc MeCN: axetonitril	DMSO: dimetyl sulfoxit
Et_3N hoặc TEA: trietylamin	THF: tetrahydrofuran
TFA: axit trifloaxetic	HCl: axit clohydric
MeI: iodometan	H_2SO_4: axit sulfuric
K_2CO_3: kali cacbonat	DMF: *N,N*-dimetylformamit
NaOH: natri hydroxit	$NaNO_2$: natri nitrit
NaOMe: natri metoxit	NaN_3: natri azit
NaOAc: natri axetat	EtOAc: etyl axetat
$NaHCO_3$: natri bicacbonat	NaCl: natri clorua
Na_2SO_4: natri sulfat	Et_2O: dietyl ête
$NaIO_4$: natri periodat	$Na(OAc)_3BH$: natri triaxetoxyborohydrua

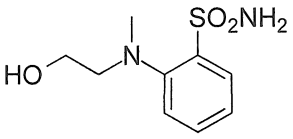
$MgSO_4$: magiê sulfat	NH_4Cl: amoni clorua
CH_2Cl_2 hoặc DCM: diclometan	NH_4OH: amoni hydroxit
MeOH: metanol	NH_4OAc: amoni axetat
EtOH: etanol	$SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$: tin(II) clorua dihydrat
LiHMDS: lithi hexametyldisilazan	LDA: lithi diisopropylamit
LiOH: lithi hydroxit	LAH: hydrua của nhôm lithi
DCE: 1,2-dicloetan	n-BuLi: n-butyllithi
PS-PPh_3: triphenylphosphin trên polyme	m-CPBA: axit m-cloperbenzoic
ADDP: (*E*)-diazen-1,2-diylbis(piperidin-1-ylmetanon)	NBS: N-bromosucxinimit
DIAD: diisopropyl azodicarboxylat	DTBAD: di-*tert*-butyl azodicarboxylat
DIPEA: diisopropyletylamin	KOt-Bu: kali *tert*-butoxit
AcOH: axit axetic	N_2: khí nitơ
ml: mililit	TBAF: tetrabutylamoni florua
g: gam	mmol: milimol
RT: nhiệt độ trong phòng	mg: miligam
h: giờ	min: phút

Ví dụ 1

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

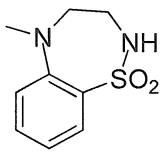


2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit



Dung dịch chứa 2-flobenzensulfonamit (2,102 g, 12 mmol) trong 2-(metylamino)etanol (9,64ml, 120 mmol) được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (100ml), điều chỉnh độ pH đến ~5 bằng HCl (6N sau đó là 1N), chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn 2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit (2,4151g, 10,49mmol, hiệu suất 87%). LC-MS *m/z* 231 $(M+H)^+$, 0,55 (thời gian lưu).

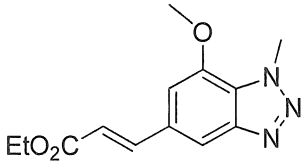
5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit



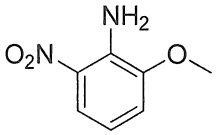
Bổ sung DIAD (0,778ml, 4,00 mmol), PS-PPh_3 (1818 mg, 4,00 mmol) vào dung dịch chứa 2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit (461 mg, 2 mmol) trong THF (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 5-metyl-2,3,4,5-

tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (310,1mg, 1,461mmol, hiệu suất 73%). LC-MS *m/z* 213 $(M+H)^+$, 0,59 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat

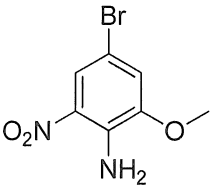


2-metoxy-6-nitroanilin



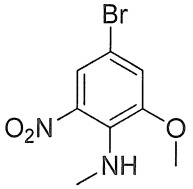
Bổ sung K_2CO_3 (37,7g, 273 mmol) và MeI (17,04ml, 273 mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-3-nitrophenol (35g, 227 mmol) trong DMF (400ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó nó được rót vào nước. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc và chất rắn được rửa bằng nước để thu được 35g (89%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 168,9 $(M+H)^+$, 1,71 (thời gian lưu).

4-brom-2-metoxy-6-nitroanilin



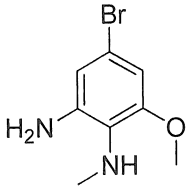
Bổ sung NaOAc (27,3g, 333mmol) và brom (11,80ml, 229mmol) vào dung dịch chứa 2-metoxy-6-nitroanilin (35g, 208mmol) trong axit axetic (500ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Chất kết tủa thu được lọc và được rửa bằng nước và làm khô trong bõm chân không để thu được 50g (95%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 248,9 $(M+H)^+$, 1,78 (thời gian lưu).

4-brom-2-metoxy-N-metyl-6-nitroanilin



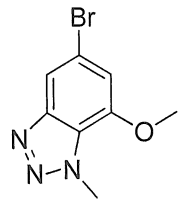
Bổ sung NaH (5,83g, 243mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-metoxy-6-nitroanilin (50g, 202mmol) trong DMF (400ml) ở 0°C. Sau 30 phút, bổ sung MeI (13,92ml, 223mmol) và hỗn hợp phản ứng ðýợc khuấy thêm 30 phút. Bổ sung nýớc (1000ml). Chất kết tủa màu ðỏ thu ðýợc bằng cách lọc và ðýợc rửa bằng nýớc, làm khô ðể thu ðýợc 50g (71,8%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 263,0 $(M+H)^+$, 1,86 (thời gian lưu).

4-brom-6-metoxy-N1-metylbenzen-1,2-diamin



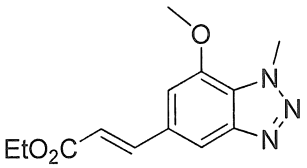
Bổ sung từng phần nhỏ kẽm (18,78g, 287mmol) vào 4-brom-2-metoxy-N-metyl-6-nitroanilin (25g, 96mmol) trong axit axetic (300ml). Sau ðó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt ðộ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng ðýợc lọc qua xelit và chất rắn ðýợc rửa bằng EtOAc. Các dung dịch kết hợp ðýợc cô ðể thu ðýợc 20g (27,6%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 233,0 $(M+H)^+$, 1,25 (thời gian lưu).

5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



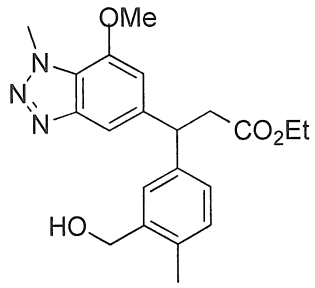
Bổ sung từng phần nhỏ $NaNO_2$ (16,72g, 242mmol) vào 4-brom-6-metoxy-N1-metylbenzen-1,2-diamin (40g, 173mmol) trong 100mlH_2SO_4 10% ở 0°C trong 20 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng ðýợc khuấy trong 30 phút nữa, bổ sung 200ml nýớc. Chất kết tủa thu ðýợc bằng cách lọc, ðýợc rửa bằng nýớc và làm khô. Dung dịch gốc ðýợc ðể yên trong 16 giờ và mẻ kết tủa thứ hai tạo thành, mà thu ðýợc theo cách thức nhý trýớc. Các chất rắn kết hợp ðýợc tải lên cột trong EtOAc ðể loại bỏ muối vô cõ, thu ðýợc 15g (35,8%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 244,0 $(M+H)^+$, 1,68 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



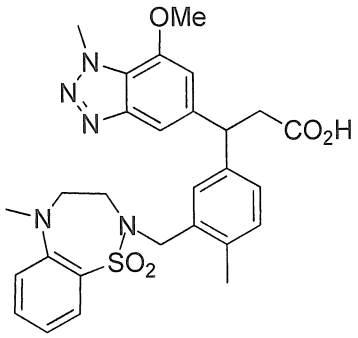
Bổ sung etyl acrylat (20,68g, 207mmol), DIPEA (18,04ml, 103mmol), và tri-o-tolylphosphin (2,51g, 8,26mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10g, 41,3mmol) trong DMF khô (10ml), tiếp theo là $Pd(OAc)_2$ (0,927g, 4,13mmol). Hỗn hợp phản ứng ðýợc gia nhiệt ðến 95°C trong khí quyển nitõ trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nýớc và chiết bằng EtOAc (x3). Các phân ðoạn hữu cõ kết hợp ðýợc làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Chất cặn ðýợc tinh chế bằng sắc ký silica gel (10-50% EtOAc/Petrol) ðể thu ðýợc 9,2g (83%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 262,1 $(M+H)^+$, 1,70 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,372g, 2,239mmol), Et_3N (0,312ml, 2,239mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,041g, 0,075mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,390g, 1,493mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (354,5mg, 0,925mmol, hiệu suất 61,9%). LC-MS *m/z* 384 $(M+H)^+$, 0,88 (thời gian lưu).

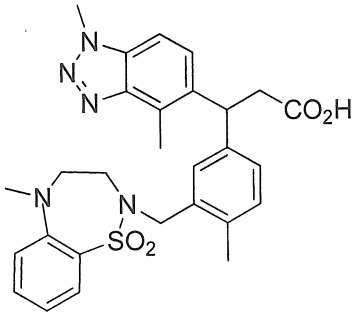
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



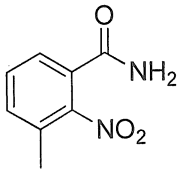
Bổ sung 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (63,7mg, 0,300mmol), PS-PPh_3 (136mg, 0,300mmol) và DIAD (0,058ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (77mg, 0,2mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 160 phút trước khi bổ sung thêm PS-PPh_3 (45,5mg, 0,100mmol) và DIAD (0,019ml, 0,100mmol) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được chất trung gian etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat mong muốn (43,6mg, 0,075mmol, hiệu suất 37,7%). Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2.000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,500ml, 1.000mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic mong muốn (37,6mg, 0,068mmol, hiệu suất 34,2%). LC-MS *m/z* 550 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 2

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

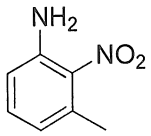


3-metyl-2-nitrobenzamit



Bổ sung oxalyl clorua (72,5ml, 828mmol) vào dung dịch chứa axit 3-metyl-2-nitrobenzoic (100g, 552mmol) trong DCM (1000ml) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (100ml). Bổ sung dung môi vào NH_4OH (1000ml, 7704mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 500ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO4 và cô để thu được 67g (60,6%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 181,1 $(M+H)^+$, 1,40 (thời gian lưu).

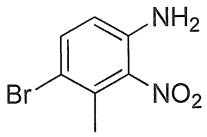
3-metyl-2-nitroanilin



Bổ sung Br_2 (0,322ml, 6,26mmol) vào hỗn hợp chứa NaOH (2,220g, 55,5mmol) trong nước (12ml) ở 0°C. Sau đó bổ sung 3-metyl-2-nitrobenzamit (1g, 5,55mmol), và hỗn hợp được làm ấm từ từ trong bồn nước. Hỗn hợp nhanh chóng chuyển thành màu tối và từng giọt dầu bắt đầu phân tách ở 50-55°C (nhiệt độ trong bồn). Nhiệt độ được nâng dần lên 70° và duy trì ở mức này trong 1 giờ. Bổ sung từ từ dung dịch chứa 0,7g NaOH trong 4cc. nước và nhiệt độ được tăng lên 80°C trong một

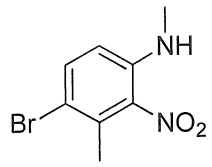
giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng ðýợc làm lạnh ðến nhiệt ðộ trong phòng và chiết bằng EtOAc (3x50ml). Lớp hữu cõ kết hợp ðýợc làm khô và cô ðể thu ðýợc 0,7g (90%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 153,1 $(M+H)^+$, 1,65 (thời gian lưu).

4-brom-3-metyl-2-nitroanilin



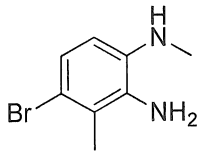
Hỗn hợp chứa NBS (51,5g, 289mmol), 3-metyl-2-nitroanilin (44g, 289mmol) và AcOH (450ml) ðýợc khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp ðýợc làm lạnh ðến nhiệt ðộ trong phòng và rót vào nýớc (100ml). Chất rắn ðýợc gom lại ðể thu ðýợc 55g (78%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 230,9 $(M+H)^+$, 1,78 (thời gian lưu).

4-brom-N,3-dimetyl-2-nitroanilin



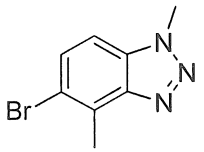
Bổ sung NaH (3,81g, 95mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-metyl-2-nitroanilin (20g, 87mmol) trong DMF (200ml) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 30 phút. Sau ðó bổ sung MeI (12,90g, 91mmol). Hỗn hợp phản ứng ðýợc khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng ðýợc rót vào nýớc và chất rắn ðýợc gom lại ðể thu ðýợc 18g (59,4%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 247,0 $(M+H)^+$, 1,90 (thời gian lưu).

4-brom-N^1,3-dimetylbenzen-1,2-diamin



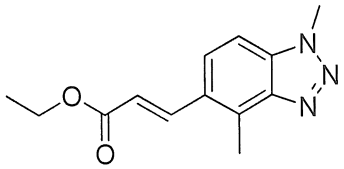
Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (93g, 490mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-N,3-dimetyl-2-nitroanilin (30g, 122mmol) trong EtOH (600ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 75°C trong 2 giờ. Sau ðó ðiều chỉnh dung môi ðến ðộ pH=14 bằng cách sử dụng NaOH 40%. Nó ðýợc chiết bằng EtOAc (3x500ml). Lớp hữu cõ kết hợp ðýợc làm khô bằng $MgSO_4$ và cô ðể thu ðýợc 26g (39,5%) hợp chất nêu tên ở ðề mục.

5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



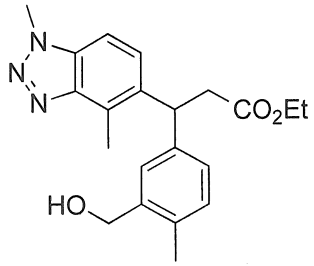
Bổ sung từng phần nhỏ $NaNO_2$ (13,47g, 195mmol) vào 4-brom-N^1,3-dimetylbenzen-1,2-diamin (30g, 139mmol) trong 17ml chứa 10% H_2SO_4 ở 0°C trong thời gian 20 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng ðược khuấy thêm trong 30 phút, bổ sung 200ml nýớc. Chất kết tủa thu ðược bằng cách lọc, ðược rửa bằng nýớc và làm khô. Dung dịch gốc ðược ðể yên 16 giờ và mẻ kết tủa thứ hai tạo thành, mà thu ðược theo cách thức nhý trýớc. Các chất rắn kết hợp ðược tải lên cột trong EtOAc ðể loại bỏ muối vô cõ ðể thu ðược 10g (21,57%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 226,0 $(M+H)^+$, 1,71 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



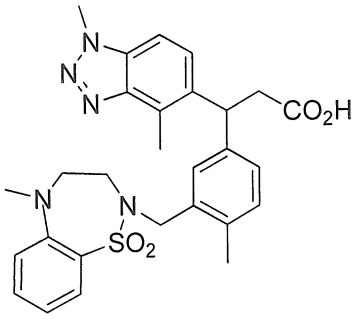
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (2,69g, 8,85mmol), metyl acrylat (7,62g, 88mmol) và DIPEA (23,18ml, 133mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (10g, 44,2mmol) trong DMF (20ml). Sau ðó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,993g, 4,42mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp ðược rót vào nýớc và chiết bằng EtOAc (30ml). Lớp hữu cõ ðược làm khô và cô ðể thu ðược sản phẩm thô. Nó ðược tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dầu ête: EtOAc=4:1) ðể thu ðược 8,2g (76%) hợp chất nêu tên ở ðề mục. LC-MS *m/z* 246,1 $(M+H)^+$, 1,68 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (1,015g, 6,12mmol), Et_3N (0,852ml, 6,12mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,113g, 0,204mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 4,08mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 18,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1,1954g, 3,25mmol, hiệu suất 80%). LC-MS *m/z* 368 $(M+H)^+$, 0,88 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

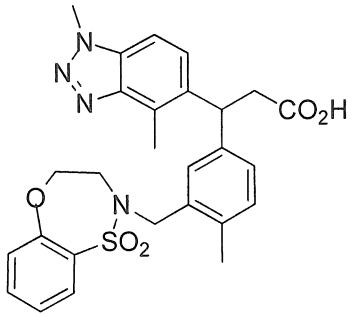


Bổ sung DIAD (0,078ml, 0,400mmol), PS-PPh_3 (182mg, 0,400mmol) vào dung dịch chứa 2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit (46,1mg, 0,2mmol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (73,5mg, 0,200mmol) vào hỗn hợp phản ứng này sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, cô dưới áp suất giảm, hòa tan lại trong THF (2ml), sau đó bổ sung PS-PPh_3 (182mg, 0,400mmol), DIAD (0,078ml, 0,400mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bổ sung NaOH (1N) (1,000ml, 1,000mmol) vào chất lọc. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa ở 100°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm NaOH (6 N) (0,167ml, 1,000mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, chiết bằng EtOAc (3 x 5ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm

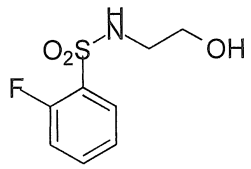
axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic mong muốn (35,7mg, 0,067mmol, hiệu suất 33,4%). LC-MS *m/z* 534 $(M+H)^+$, 0,96 (thời gian lưu).

Ví dụ 3

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

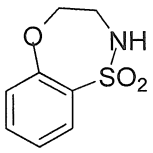


2-flo-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (2,76g, 20,00mmol) vào dung dịch chứa etanolamin (1,210ml, 20,00mmol) trong THF (40ml) và nước (10ml) và sau đó bổ sung từ từ 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (2,65ml, 20mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), chiết bằng EtOAc (40 + 2 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm mong muốn 2-flo-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit (4,4966g, 20,51mmol, hiệu suất 103%). LC-MS *m/z* 220 $(M+H)^+$, 0,49 (thời gian lưu).

3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



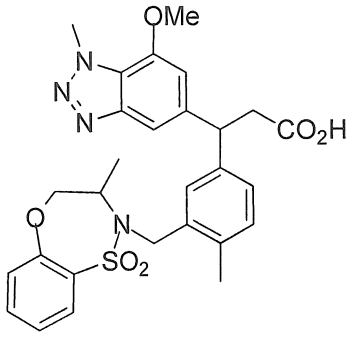
Bổ sung KOtBu (2020mg, 18,00mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-N-(2-hydroxyetyl)benzensulfonamit (1315mg, 6mmol) trong DMSO (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml), điều chỉnh độ pH đến ~6 bằng HCl(1N), chiết bằng EtOAc (80 + 2 x 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên cột silica gel để thu được sản phẩm 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit mong muốn (962,3mg, 4,83mmol, hiệu suất 81%). LC-MS *m/z* 200 $(M+H)^+$, 0,52 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

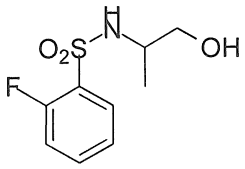
Bổ sung 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (73,2mg, 0,367mmol), PS-PPh_3 (167mg, 0,367mmol) và sau đó DIAD (0,071ml, 0,367mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (90mg, 0,245mmol) trong THF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô này được hòa tan lại trong MeOH (1,2ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,612ml, 1,225mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (95,3mg, 0,183mmol, hiệu suất 74,7%) mong muốn. LC-MS *m/z* 521 $(M+H)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

Ví dụ 4

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

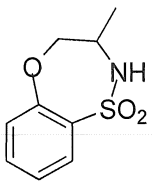


2-flo-N-(1-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit



Bổ sung từ từ K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) và sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-1-propanol (0,390ml, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (3ml), chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm 2-flo-N-(1-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit (1,2145g, 5,21mmol, hiệu suất 104%) mong muốn. LC-MS *m/z* 234 $(M+H)^+$, 0,57 (thời gian lưu).

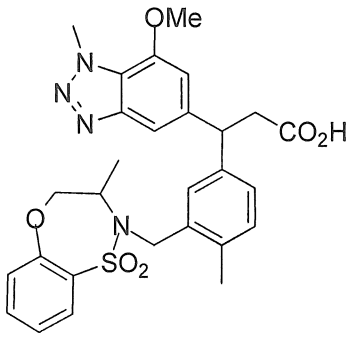
3-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1,683g, 15,00mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-N-(1-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit (1,166g, 5mmol) trong DMSO (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó bổ sung H_2O (10ml), và điều chỉnh độ pH ~7 bằng HCl (1N), chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 3-

metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,0843g, 5,08mmol, hiệu suất 102%). LC-MS *m/z* 214 $(M+H)^+$, 0,48 (thời gian lưu).

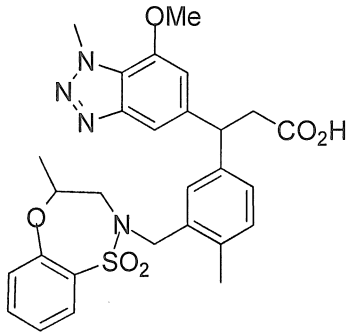
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



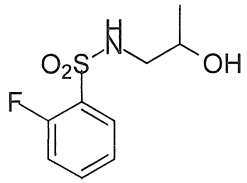
Bổ sung 3-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (64,0mg, 0,300mmol), PS-PPh_3 (136mg, 0,300mmol) và DIAD (0,058ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (77mg, 0,2mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 92 giờ. Bổ sung thêm PS-PPh_3 (45,5mg, 0,100mmol) và DIAD (0,019ml, 0,100mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Bổ sung thêm PS-PPh_3 (136mg, 0,300mmol) và DIAD (0,058ml, 0,300mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,500ml, 1,000mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, làm cho bay hơi trong chân không, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (62,1mg, 0,113mmol, hiệu suất 56,4%) mong muốn. LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 1,07 (thời gian lưu).

Ví dụ 5

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

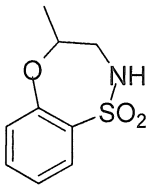


2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-2-propanol (0,386ml, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml) và sau đó bổ sung từ từ 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cho bay hơi đến khô trong chân không, để thu được sản phẩm mong muốn 2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1,2272g, 5,26mmol, hiệu suất 105%). LC-MS *m/z* 234 $(M+H)^+$, 0,64 (thời gian lưu).

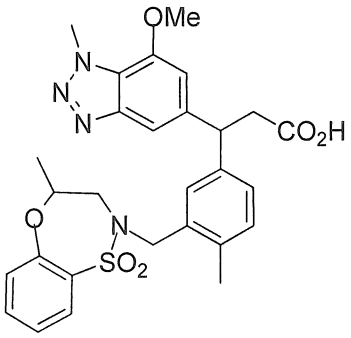
4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1,683g, 15,00mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1,166g, 5mmol) trong DMSO (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Pha

loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~6, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,9423g, 4,42mmol, hiệu suất 88%). LC-MS *m/z* 214 $(M+H)^+$, 0,61 (thời gian lưu).

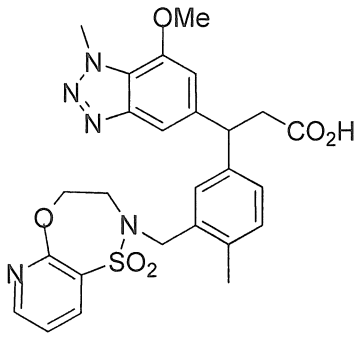
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



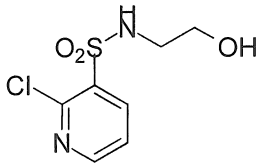
Bổ sung 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (64,0mg, 0,300mmol), PS-PPh_3 (136mg, 0,300mmol) và DIAD (0,058ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (77mg, 0,2mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được chất trung gian etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat mong muốn. Chất trung gian được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,500ml, 1,000mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (66,9mg, 0,121mmol, hiệu suất 60,7%) mong muốn. LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 1,00 (thời gian lưu).

Ví dụ 6

axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

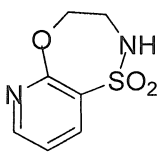


2-clo-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-sulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (276mg, 2,000mmol) vào dung dịch chứa etanolamin (0,121ml, 2,000mmol) trong THF (2ml) và nước (1ml) và sau đó bổ sung từ từ 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (424mg, 2mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (2ml), chiết bằng EtOAc (4 + 2 x 2ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm mong muốn 2-clo-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-sulfonamit (458,4mg, 1,937mmol, hiệu suất 97%). LC-MS *m/z* 237 $(M+H)^+$, 0,47 (thời gian lưu).

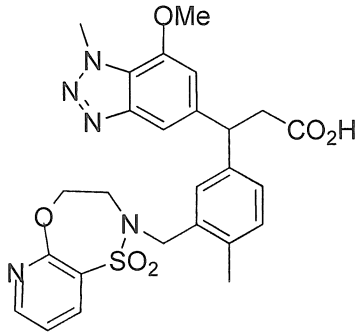
3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (640mg, 5,70mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-sulfonamit (450mg, 1,901mmol) trong DMSO (8ml), sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~7, chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-

b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (116,7mg, 0,583mmol, hiệu suất 30,7%) mong muốn. LC-MS *m/z* 201 $(M+H)^+$, 0,29 (thời gian lưu).

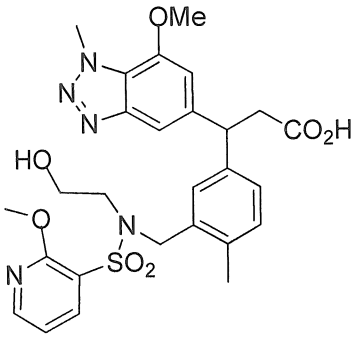
Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,094g, 0,469mmol), PS-PPh_3 (0,285g, 0,626mmol) và DIAD (0,122ml, 0,626mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,120g, 0,313mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian thô etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (4,00ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,782ml, 1,565mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (28,2mg, 0,052mmol, hiệu suất 16,76%) mong muốn. LC-MS *m/z* 538 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Ví dụ 7

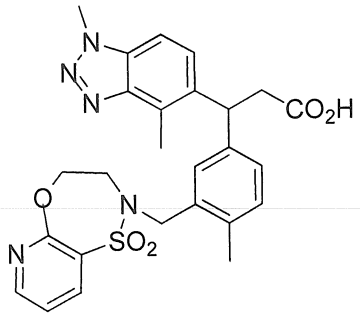
Axit 3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Axit 3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic được tách từ việc tinh chế axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (45,9mg, 0,081mmol, hiệu suất 25,7%). LC-MS *m/z* 570 $(M+H)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Ví dụ 8

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

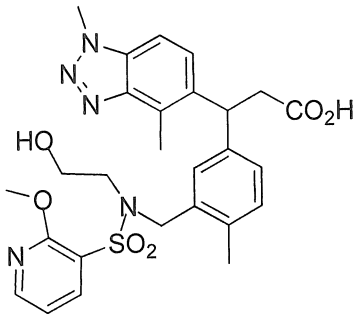


Bổ sung 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,045g, 0,225mmol), PS-PPh_3 (0,136g, 0,299mmol) và DIAD (0,058ml, 0,299mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,055g, 0,150mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

metylphenyl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,374ml, 0,748mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (14,5mg, 0,028mmol, hiệu suất 18,57%) mong muốn LC-MS *m/z* 522 $(M+H)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

Ví dụ 9

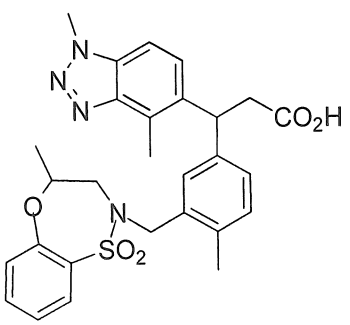
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)propanoic được tách từ việc tinh chế axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (34,0mg, 0,061mmol, hiệu suất 41,0%). LC-MS *m/z* 554 $(M+H)^+$, 0,82 (thời gian lưu).

Ví dụ 10

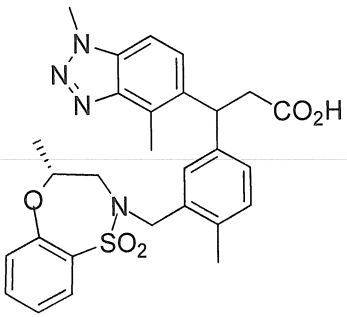
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



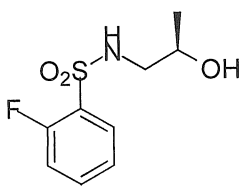
Bổ sung 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,048g, 0,225mmol), PS-PPh_3 (0,136g, 0,299mmol) và DIAD (0,058ml, 0,299mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,055g, 0,150mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,374ml, 0,748mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic mong muốn (60,5mg, 0,113mmol, hiệu suất 76%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,96 (thời gian lưu).

Ví dụ 11

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



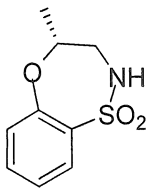
(R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-amino-2-propanol (0,386ml, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml) và sau đó từ từ bổ

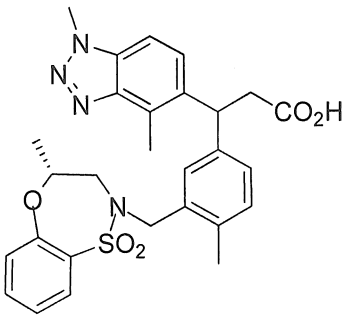
sung 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm mong muốn (R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1,2159g, 5,21mmol, hiệu suất 104%). LC-MS *m/z* 234 $(M+H)^+$, 0,65 (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1683mg, 15,00mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1166mg, 5mmol) trong DMSO (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~6, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (841,6mg, 3,95mmol, hiệu suất 79%). LC-MS *m/z* 214 $(M+H)^+$, 0,73 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

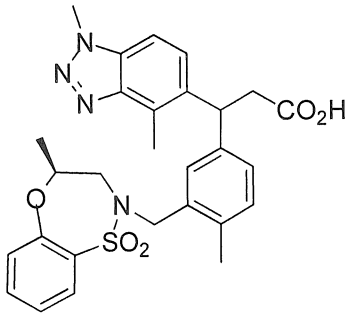


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (87mg, 0,408mmol), PS-PPh_3 (247mg, 0,544mmol) và DIAD (0,106ml, 0,544mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (100mg, 0,272mmol) trong THF (4ml).

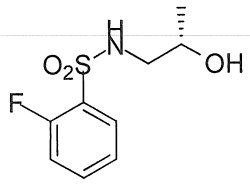
Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (4ml) sau đó NaOH (2N) (0,680ml, 1,361mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (95,2mg, 0,178mmol, hiệu suất 65,4%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 12

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



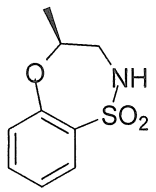
(S)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit



Bổ sung từ từ K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) và sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol) vào dung dịch chứa (s)-1-amino-2-propanol (0,386ml, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản

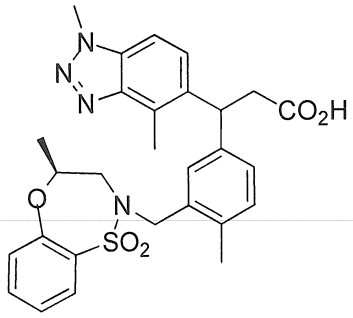
phẩm mong muốn (S)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1,1981g, 5,14mmol, hiệu suất 103%). LC-MS *m/z* 234 $(M+H)^+$, 0,63 (thời gian lưu).

(S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1683mg, 15,00mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (1166mg, 5mmol) trong DMSO (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~6, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (911,2mg, 4,27mmol, hiệu suất 85%). LC-MS *m/z* 214 $(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

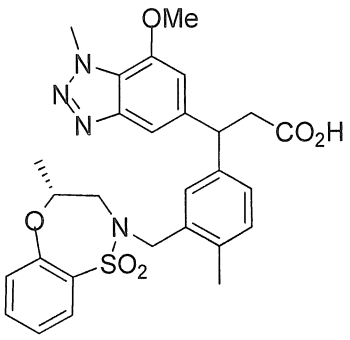


Bổ sung (S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (87mg, 0,408mmol), PS-PPh_3 (247mg, 0,544mmol) và DIAD (0,106ml, 0,544mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (100mg, 0,272mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung

MeOH (4ml) sau đó NaOH (2N) (0,680ml, 1,361mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (97,9mg, 0,183mmol, hiệu suất 67,3%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 13

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

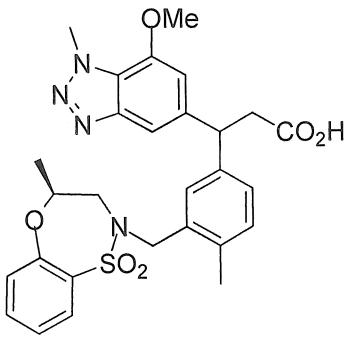


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (83mg, 0,391mmol), PS-PPh_3 (237mg, 0,522mmol) và DIAD (0,101ml, 0,522mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (100mg, 0,261mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (4ml) sau đó NaOH (2N) (0,652ml, 1,304mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (58,1mg, 0,106mmol, hiệu suất 40,5%). LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 14

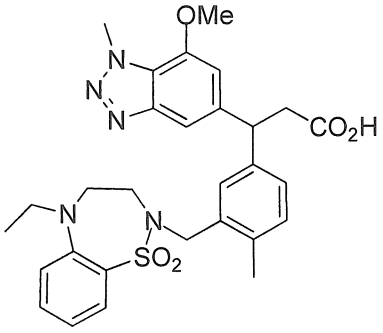
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (83mg, 0,391mmol), PS-PPh_3 (237mg, 0,522mmol) và DIAD (0,101ml, 0,522mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (100mg, 0,261mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (4ml) sau đó NaOH (2N) (0,652ml, 1,304mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (37,2mg, 0,068mmol, hiệu suất 25,9%). LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 15

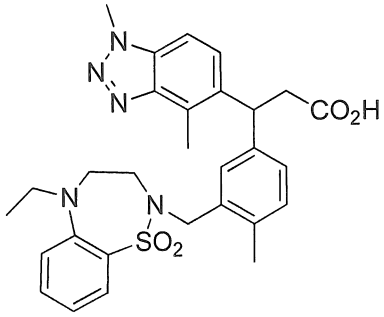
Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



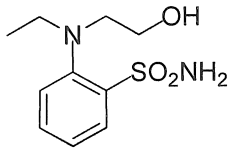
Bổ sung PS-PPh_3 (0,196g, 0,430mmol) và DTBAD (0,099g, 0,430mmol) vào dung dịch chứa 2-(etyl(2-hydroxyetyl)amino)benzensulfonamit (0,053g, 0,215mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó bổ sung etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,055g, 0,143mmol) vào hỗn hợp phản ứng này trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô để thu được chất trung gian etyl 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,359ml, 0,717mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit (29,9mg, 0,053mmol, hiệu suất 37,0%). LC-MS *m/z* 564 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

Ví dụ 16

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

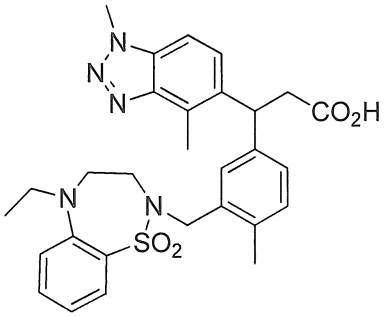


2-(etyl(2-hydroxyetyl)amino)benzensulfonamit



Dung dịch chứa 2-flobenzensulfonamit (1051mg, 6mmol) trong 2-(etylamino)etanol (2,93ml, 30,0mmol) được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 130°C trong 30 phút (71-1), gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Bổ sung DMSO (2ml) và nước (0,2ml) vào hỗn hợp phản ứng sau khi gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong 2 giờ, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 140°C trong 1 giờ, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 150°C trong 1 giờ, gia nhiệt một lần nữa ở 150°C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml), điều chỉnh độ pH đến ~5 bằng HCl (6N sau đó là 1N), chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel, để thu được sản phẩm mong muốn 2-(etyl(2-hydroxyetyl)amino)benzensulfonamit (923,0mg, 3,78mmol, hiệu suất 63,0%). LC-MS *m/z* 245 $(M+H)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

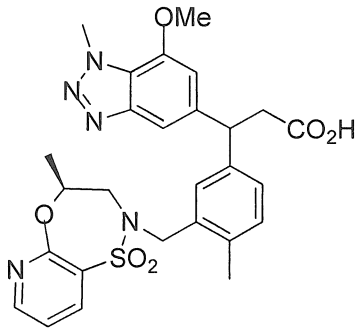
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



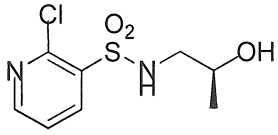
Bổ sung PS-PPh_3 (0,204g, 0,449mmol) và DTBAD (0,103g, 0,449mmol) vào dung dịch chứa 2-(etyl(2-hydroxyetyl)amino)benzensulfonamit (0,055g, 0,225mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau đó bổ sung etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,055g, 0,150mmol) vào hỗn hợp phản ứng trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô để thu được chất trung gian etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat mong muốn. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,374ml, 0,748mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (20,4mg, 0,037mmol, hiệu suất 24,89%). LC-MS *m/z* 548 $(M+H)^+$, 1,00 (thời gian lưu).

Ví dụ 17

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

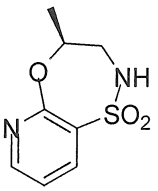


(S)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (0,652g, 4,72mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-aminopropan-2-ol (0,354g, 4,72mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml) và khuấy trong 5 phút trước khi được bổ sung 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1,0g, 4,72mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20ml), các lớp tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm mong muốn (S)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit (1,1678g, 4,66mmol, hiệu suất 99%). LC-MS *m/z* 251 $(M+H)^+$, 0,48 (thời gian lưu).

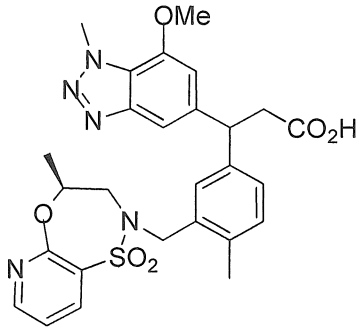
(S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1,558g, 13,88mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit (1,16g, 4,63mmol) trong DMSO (15ml) sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (25ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~7, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (374,8mg, 1,749mmol, hiệu suất 37,8%). LC-MS *m/z* 215 $(M+H)^+$, 0,44 (thời gian lưu).

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

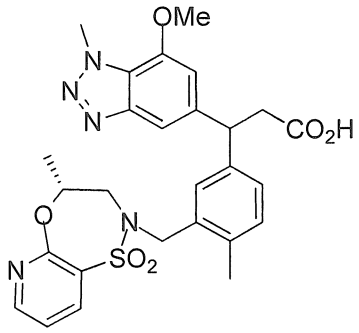


Bổ sung (S)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,1mg, 0,215mmol), PS-PPh_3 (130mg, 0,287mmol) và ADDP (72,4mg, 0,287mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55mg, 0,143mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Bổ sung DIAD (0,056ml, 0,287mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml), sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,359ml, 0,717mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 60°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 60°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 80°C trong 10 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 90°C trong 10 phút. Bổ sung thêm NaOH (1N) (0,287ml, 0,287mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-

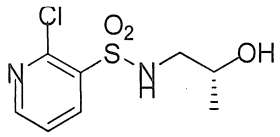
2-yl)metyl)phenyl)propanoic (36,6mg, 0,066mmol, hiệu suất 46,3%). LC-MS *m/z* 552 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 18

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

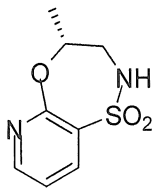


(R)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit



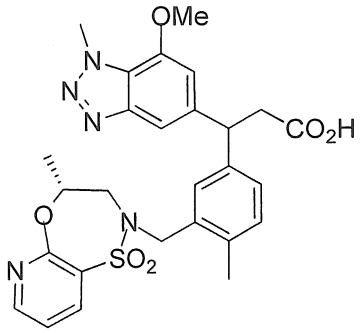
Bổ sung K_2CO_3 (0,652g, 4,72mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-aminopropan-2-ol (0,354g, 4,72mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi được bổ sung 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1,0g, 4,72mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20ml), các lớp tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được sản phẩm mong muốn (R)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit (1,1486g, 4,58mmol, hiệu suất 97%). LC-MS *m/z* 251 $(M+H)^+$, 0,45 (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1,544g, 13,76mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit (1,15g, 4,59mmol) trong DMSO (15ml), sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (25ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~7, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (607,5mg, 2,84mmol, hiệu suất 61,8%). LC-MS *m/z* 215 $(M+H)^+$, 0,44 (thời gian lưu).

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

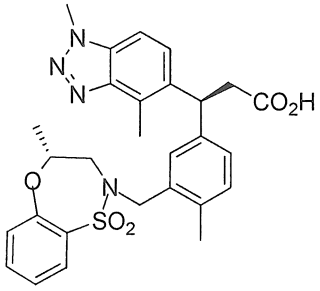


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,1mg, 0,215mmol), PS-PPh_3 (130mg, 0,287mmol) và DIAD (0,056ml, 0,287mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55mg, 0,143mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,359ml, 0,717mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-

pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (42,4mg, 0,077mmol, hiệu suất 53,6%). LC-MS *m/z* 552 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 19

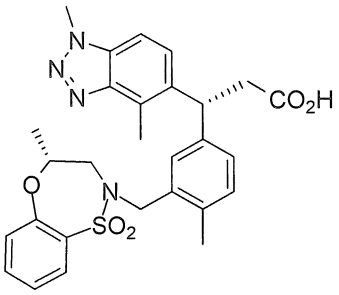
axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung NaOH (3N) (2,96ml, 8,89mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (1,00g, 1,777mmol) trong MeOH (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH ~3 bằng HCl (1N), cô dưới áp suất giảm, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (812,3mg, 1,519mmol, hiệu suất 85%). Sản phẩm này mà là hỗn hợp đồng phân phi đối ảnh được tinh chế thêm bằng cách tinh chế bất đối SFC để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (276,3mg, 0,517mmol, hiệu suất 29,1%) LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,93 (thời gian lưu).

Ví dụ 20

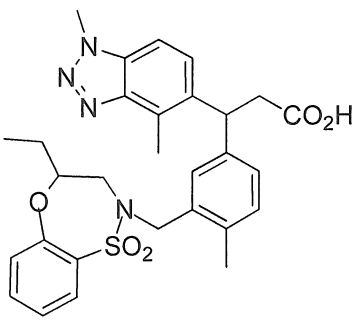
axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



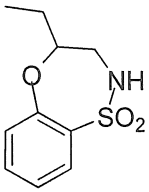
Bổ sung NaOH (3N) (2,96ml, 8,89mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (1,00g, 1,777mmol) trong MeOH (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH ~3 bằng HCl (1N), cô dưới áp suất giảm, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (812,3mg, 1,519mmol, hiệu suất 85%). Sản phẩm này mà là hỗn hợp đồng phân phi đối ảnh được tinh chế thêm bằng cách sắc ký bất đối SFC để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (286,2mg, 0,535mmol, hiệu suất 30,1%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

Ví dụ 21

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

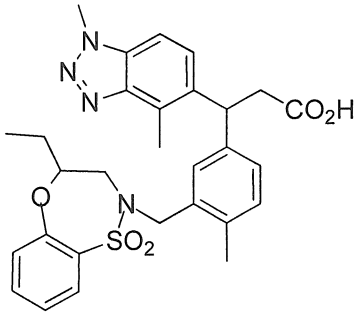


4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-2-butanol (0,446g, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được chất trung gian mong muốn 2-flo-N-(2-hydroxybutyl)benzensulfonamit (1,4313g, 5,79mmol, hiệu suất 116%). Chất trung gian này được hòa tan trong DMSO (20ml) và bổ sung KOtBu (1,683g, 15,00mmol) vào dung dịch thu được. Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), sau đó bổ sung HCl (10ml, 1N), chiết bằng EtOAc (50 + 2 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,1158g, 4,91mmol, hiệu suất 98%). LC-MS *m/z* 228 $(M+H)^+$, 0,69 (thời gian lưu).

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

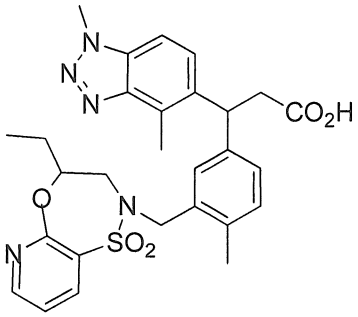


Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,4mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (124mg, 0,272mmol) và DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và

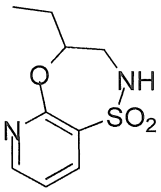
chất lọc được cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (45,6mg, 0,083mmol, hiệu suất 61,1%). LC-MS *m/z* 549 $(M+H)^+$, 0,99 (thời gian lưu).

Ví dụ 22

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



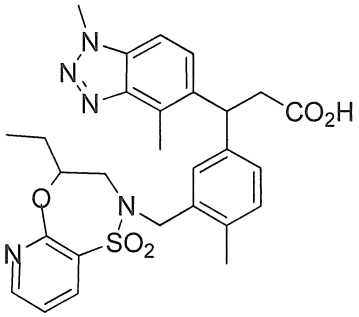
4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (0,691g, 5,00mmol) sau đó 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1,060g, 5,00mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-2-butanol (0,446g, 5,00mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được chất trung gian mong muốn 2-clo-N-(2-hydroxybutyl)pyridin-3-sulfonamit (1,6582g, 6,26mmol, hiệu suất 125%). Chất trung gian này được hòa tan trong DMSO (20ml) và được bổ sung

KOtBu (1,683g, 15,00mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), bổ sung HCl (10ml, 1N), chiết bằng EtOAc (50 + 2 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,2522g, 5,10mmol, hiệu suất 102%). LC-MS *m/z* 229 $(M+H)^+$, 0,52 (thời gian lưu).

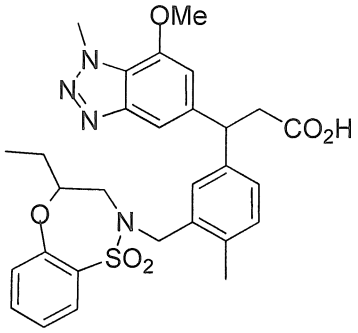
axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,6mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (124mg, 0,272mmol) và DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (41,0mg, 0,075mmol, hiệu suất 54,8%). LC-MS *m/z* 550 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 23

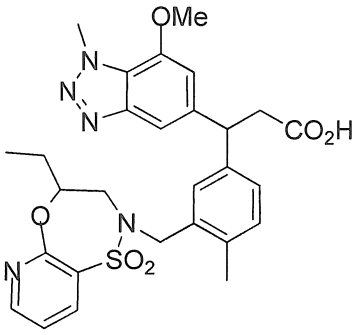
axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,5mg, 0,196mmol), PS-PPh_3 (119mg, 0,261mmol) và DIAD (0,051ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,326ml, 0,652mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (36,0mg, 0,064mmol, hiệu suất 48,9%). LC-MS *m/z* 565 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

Ví dụ 24

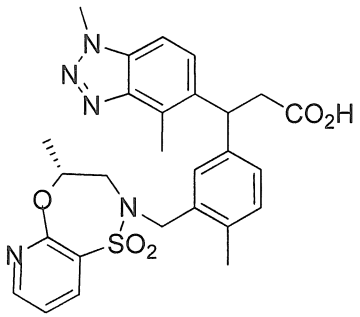
axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,6mg, 0,196mmol), PS-PPh_3 (119mg, 0,261mmol) và DIAD (0,051ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,326ml, 0,652mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (37,5mg, 0,066mmol, hiệu suất 50,8%). LC-MS *m/z* 566 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

Ví dụ 25

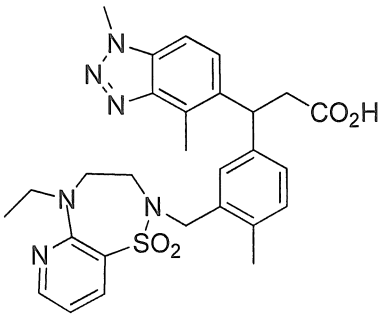
axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



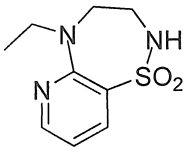
Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (43,7mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (170mg, 0,272mmol) và DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (39,5mg, 0,074mmol, hiệu suất 54,2%). LC-MS *m/z* 536 $(M+H)^+$, 0,90 (thời gian lưu).

Ví dụ 26

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

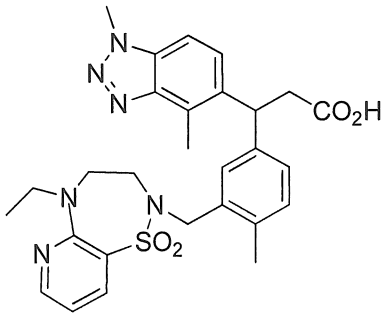


5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung DIPEA (1,747ml, 10,00mmol) sau đó 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1060mg, 5mmol) vào dung dịch chứa N-etyl etylenediamin (0,790ml, 7,50mmol) trong THF (25ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 17 d. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng THF (~10ml). Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (331,5mg, 1,459mmol, hiệu suất 29,2%). LC-MS *m/z* 228 $(M+H)^+$, 0,53 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

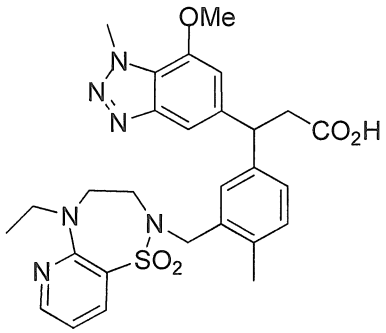


Bổ sung 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,046g, 0,204mmol), PS-PPh_3 (0,170g, 0,272mmol) và sau đó DIAD (0,053ml,

0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,050g, 0,136mmol) trong THF (2ml). Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2,000ml) sau đó NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (44,0mg, 0,080mmol, hiệu suất 58,9%). LC-MS *m/z* 549 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 27

Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

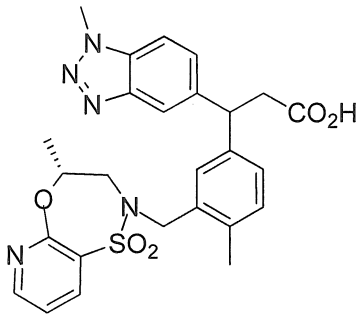


Bổ sung 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,044g, 0,196mmol), PS-PPh_3 (0,163g, 0,261mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,050g, 0,130mmol) trong THF (2ml). Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-

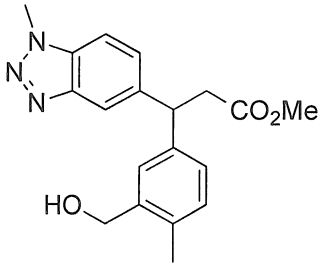
2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2,000ml) sau đó NaOH (2N) (0,326ml, 0,652mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (57,4mg, 0,102mmol, hiệu suất 78%). LC-MS *m/z* 565 $(M+H)^+$, 1,00 (thời gian lưu).

Ví dụ 28

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



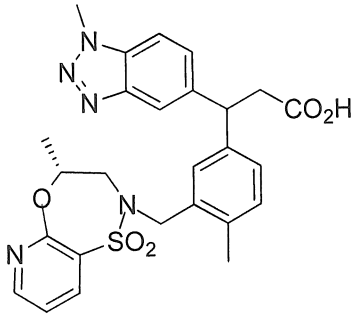
Metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung KOtBu (1,532g, 13,65mmol) vào dung dịch chứa metyl dietylphosphonoaxetat (2,495ml, 13,65mmol) trong THF (50ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi bổ sung 1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (2,0g, 12,41mmol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (30ml), chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian mong muốn (E)-

metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat. Bổ sung 1,4-dioxan (90ml) và nước (30ml) sau đó axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (4,12g, 24,82mmol), TEA (5,19ml, 37,2mmol) và $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,306g, 0,620mmol) vào chất trung gian này. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (100+ 2 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (3,2661g, 9,62mmol, hiệu suất 78%). LC-MS *m/z* 340 $(M+H)^+$, 0,77 (thời gian lưu).

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

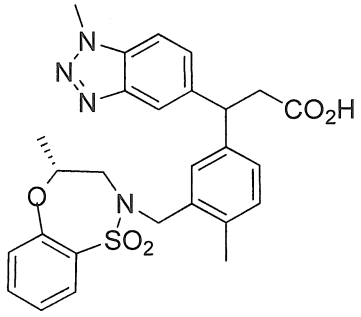


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (47,3mg, 0,221mmol), $PS\text{-}PPh_3$ (134mg, 0,295mmol) và DIAD (0,057ml, 0,295mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,147mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-

2-yl)metyl)phenyl)propanoic (45,0mg, 0,086mmol, hiệu suất 58,6%). LC-MS *m/z* 522 $(M+H)^+$, 0,88 (thời gian lưu).

Ví dụ 29

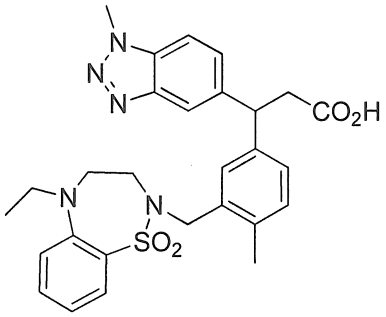
Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (47,1mg, 0,221mmol), PS-PPh_3 (134mg, 0,295mmol) và DIAD (0,057ml, 0,295mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,147mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (51,7mg, 0,099mmol, hiệu suất 67,4%). LC-MS *m/z* 521 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 30

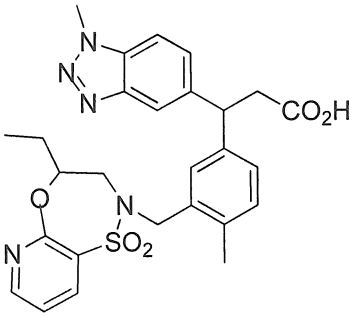
Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung PS-PPh_3 (276mg, 0,442mmol) và DIAD (0,086ml, 0,442mmol) vào dung dịch chứa 2-(etyl(2-hydroxyetyl)amino)benzensulfonamit (54,0mg, 0,221mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó bổ sung metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,147mmol) vào hỗn hợp phản ứng trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col để thu được chất trung gian mong muốn metyl 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (54,1mg, 0,101mmol, hiệu suất 68,8%). LC-MS *m/z* 534 $(M+H)^+$, 1,00 (thời gian lưu).

Ví dụ 31

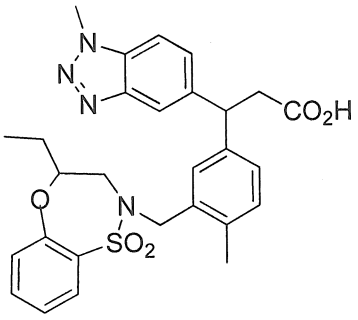
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (50,4mg, 0,221mmol), PS-PPh_3 (134mg, 0,295mmol) và DIAD (0,057ml, 0,295mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,147mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (50,1mg, 0,094mmol, hiệu suất 63,5%). LC-MS *m/z* 536 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

Ví dụ 32

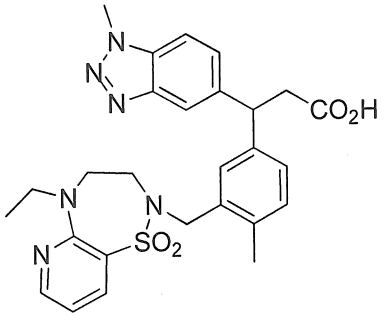
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (50,2mg, 0,221mmol), PS-PPh_3 (134mg, 0,295mmol) và DIAD (0,057ml, 0,295mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,147mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit (60,9mg, 0,114mmol, hiệu suất 77%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

Ví dụ 33

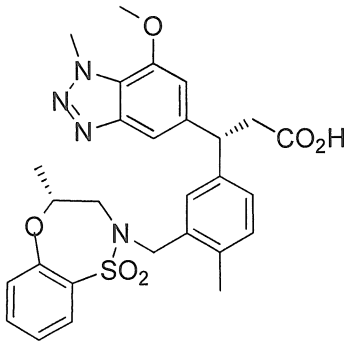
Axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,050g, 0,221mmol), PS-PPh_3 (0,184g, 0,295mmol) và sau đó DIAD (0,057ml, 0,295mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,050g, 0,147mmol) trong THF (2ml). Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat. Bổ sung MeOH (2,000ml) sau đó NaOH (2N) (0,368ml, 0,737mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (52,2mg, 0,098mmol, hiệu suất 66,3%). LC-MS *m/z* 535 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

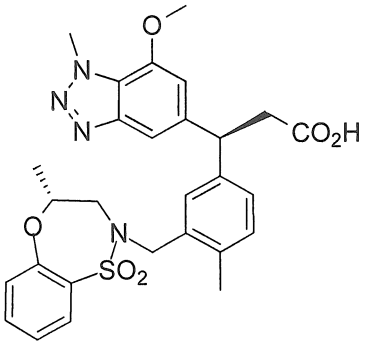
Ví dụ 34

Axit (3R)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (818mg, 3,83mmol), PS-PPh_3 (3195mg, 5,11mmol) và sau đó bổ sung DIAD (0,994ml, 5,11mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (980mg, 2,56mmol) trong THF (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm, tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (1,2990g, 2,245mmol, hiệu suất 88%). Hòa tan chất trung gian thô này trong MeOH (30,0ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (6,39ml, 12,78mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 80°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (1,4075g, 2,56mmol, hiệu suất 100%). Hợp chất nêu tên ở đề mục thu được bằng cách sắc ký bất đối SFC (400mg, 0,726mmol, hiệu suất 28,4%) LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

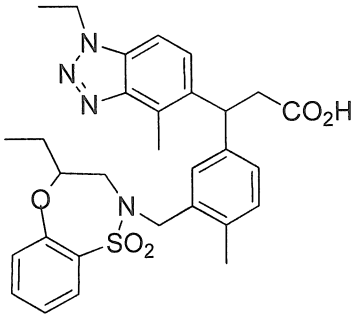
axit (3S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



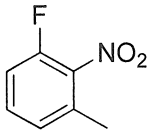
Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (818mg, 3,83mmol), PS-PPh_3 (3195mg, 5,11mmol) và sau đó DIAD (0,994ml, 5,11mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (980mg, 2,56mmol) trong THF (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm, tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silica gel để thu được chất trung gian thô mong muốn etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (1,2990g, 2,245mmol, hiệu suất 88%). Hòa tan chất trung gian thô này trong MeOH (30,0ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (6,39ml, 12,78mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 80°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (1,4075g, 2,56mmol, hiệu suất 100%). Hợp chất nêu tên ở đề mục thu được bằng cách sắc ký bất đối SFC để thu được sản phẩm đồng phân đối hình tinh khiết mong muốn (367mg, 0,667mmol, hiệu suất 26,1%). LC-MS *m/z* 551 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

Ví dụ 35

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

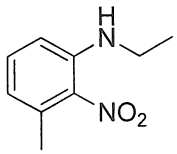


1-Flo-3-metyl-2-nitrobenzen



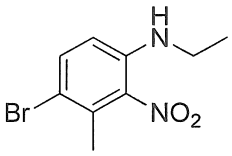
Bổ sung từ từ m-CPBA (58,6g, 272mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-6-metylanilin (8,5g, 67,9mmol) trong DCE (150ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 4 giờ. Bổ sung DCM (500ml). Sau đó nó được rửa bằng NaOH 1N (200ml x4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô dưới dòng nitơ ở 50°C để thu được 11,2g (65,9%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin



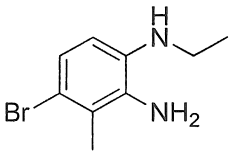
Bổ sung từ từ etanamin (80ml, 911mmol) vào dung dịch chứa 1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen (11,2g, 72,2mmol) trong EtOH (80ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Bổ sung nước (100ml). Sau đó nó được chiết bằng EtOAc (3x80ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô dưới dòng nitơ ở 50°C. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan:EtOAc = 100:1) để thu được 11,9g (85%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 181,2 $(M+H)^+$, 1,81(thời gian lưu).

4-brom-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin



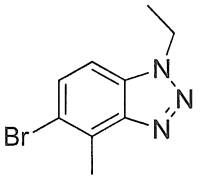
Bổ sung nhỏ giọt NBS (11,75g, 66,0mmol) trong 100ml DMF vào dung dịch chứa N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (11,9g, 66,0mmol) trong DMF (100ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung 800ml nước. Chất rắn được lọc và làm khô để thu được 16g (78%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 2,02 $(M+H)^+$, 260,9 (thời gian lưu).

4-brom-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-diamin



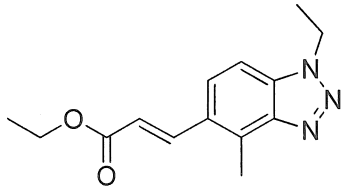
Bổ sung từng phần nhỏ kẽm (12,11g, 185mmol) vào 4-brom-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (16g, 61,8mmol) trong AcOH (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất rắn rửa bằng EtOAc (3 lần). Hữu cơ kết hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan: EtOAc = 10:1) để thu được 4,0g (16,96%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 231,0 $(M+H)^+$, 1,51(thời gian lưu).

5-brom-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



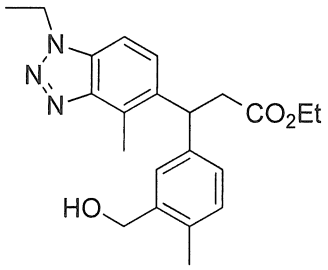
Bổ sung 4-brom-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-diamin (4g, 10,48mmol) vào H_2SO_4 (1,954ml, 36,7mmol) trong nước (30ml). Sau đó bổ sung nhỏ giọt $NaNO_2$ (1,445g, 20,95mmol) trong nước (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 16 giờ. Bổ sung 200ml nước. Chất rắn được lọc. Chất rắn được hòa tan trong 500ml DCM, rửa bằng aqueous NaCl (50ml x 2), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được 2,4g (76%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 242,0 $(M+H)^+$, 1,80(thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat,



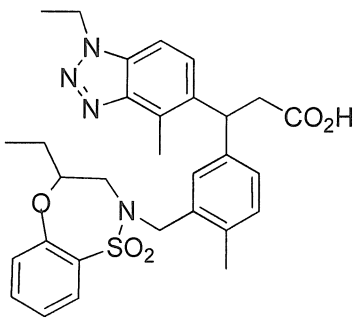
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (0,426g, 1,399mmol), etyl acrylat (1,401g, 13,99mmol) và DIPEA (3,67ml, 20,99mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,4g, 7,00mmol) trong DMF (100ml). Sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,157g, 0,700mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30ml) và chiết bằng EtOAc (3x30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan: EtOAc = 4:1) để thu được 1,75g (87%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 260,1 $(M+H)^+$, 1,75(thời gian lưu).

Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic axit (1,280g, 7,71mmol), Et_3N (1,613ml, 11,57mmol) và sau đó $[RhCl(cod)]_2$ (0,095g, 0,193mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,86mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1,3764g, 3,61mmol, hiệu suất 94%). LC-MS *m/z* 382 $(M+H)^+$, 0,96 (thời gian lưu).

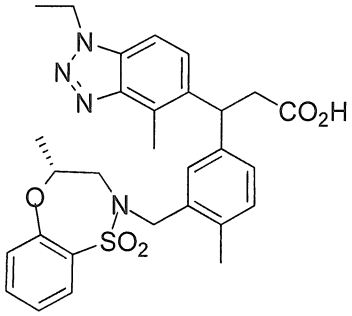
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,7mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,131mmol) trong CH_3CN (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, cô dưới áp suất giảm, hòa tan lại trong THF (2,000ml). Bổ sung PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol), DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col, hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,328ml, 0,655mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Bổ sung thêm H_2O (0,1ml) vào hỗn hợp phản ứng sau khi gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Bổ sung thêm NaOH (1N) (0,262ml, 0,262mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau khi gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (49,5mg, 0,088mmol, hiệu suất 67,1%). LC-MS *m/z* 563 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu).

Ví dụ 36

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

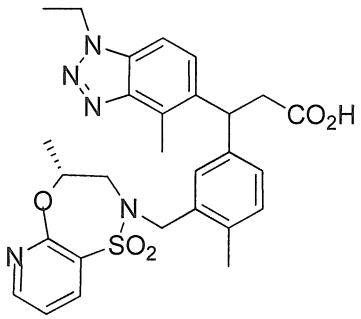


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (43,5mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (170mg, 0,272mmol) và DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml).

Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (37,3mg, 0,068mmol, hiệu suất 50,0%). LC-MS *m/z* 549 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

Ví dụ 37

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

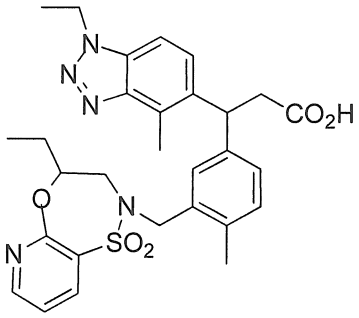


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (43,7mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (170mg, 0,272mmol) và DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa 1) metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cho bay hơi over glass-col evaporator để thu được chất trung gian thô mong muốn metyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat. Bổ sung MeOH (2ml) sau đó NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào chất trung gian này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~3, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu

được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (34,2mg, 0,062mmol, hiệu suất 45,7%). LC-MS *m/z* 550 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

Ví dụ 38

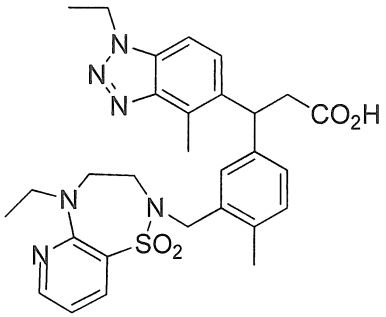
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,9mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,131mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col, hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,328ml, 0,655mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (32,9mg, 0,058mmol, hiệu suất 44,5%). LC-MS *m/z* 564 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 39

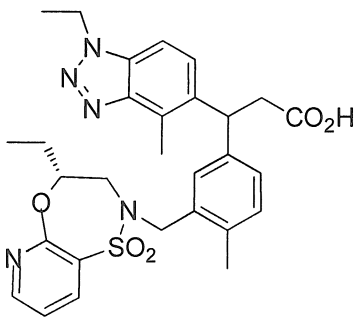
axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



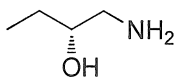
Bổ sung 5-etyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (44,7mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,131mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô, và re-dissolved trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,328ml, 0,655mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (41,5mg, 0,074mmol, hiệu suất 56,3%). LC-MS *m/z* 563 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

Ví dụ 40

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

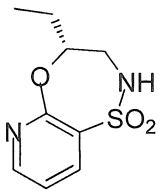


(R)-1-aminobutan-2-ol



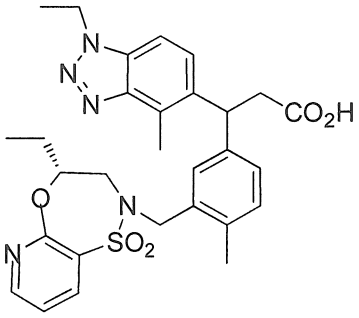
Bổ sung (R)-2-etyloxiran (2,246ml, 26,1mmol) vào dung dịch chứa NH_4OH (~28% dung dịch trong H_2O) (36,3ml, 261mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (R)-1-aminobutan-2-ol (2,4880g, 19,54mmol, hiệu suất 74,9%). ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δppm 0,97 (t, J=7,53 Hz, 3H) 1,42 - 1,53 (m, 2H) 1,71 (br. s., 3H) 2,47 - 2,59 (m, 1H) 2,85(dd, J=12,80, 3,26 Hz, 1H) 3,39 - 3,49 (m, 1H).

(R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (691mg, 5,00mmol) sau đó 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (1060mg, 5mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-amino-2-butanol (468mg, 5,25mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được chất trung gian mong muốn 2-clo-N-(2-hydroxybutyl)pyridin-3-sulfonamit. Chất trung gian này được hòa tan trong DMSO (20ml) và được bổ sung KOtBu (1683mg, 15,00mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), sau đó bổ sung HCl (10ml, 1N), chiết bằng EtOAc (50 + 2 x 25ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (443,0mg, 1,941mmol, hiệu suất 38,8%). LC-MS *m/z* 229 $(M+H)^+$, 0,58 (thời gian lưu).

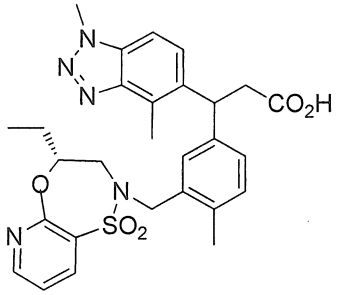
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,9mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,131mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col, hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,328ml, 0,655mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (29,4mg, 0,052mmol, hiệu suất 39,8%). LC-MS *m/z* 564 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 41

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

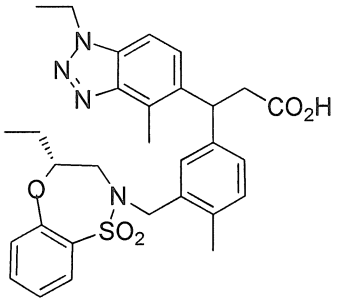


Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,6mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (170mg, 0,272mmol) và sau đó DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản

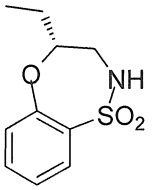
ứng được lọc, cô, và hòa tan một lần nữa trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (30,8mg, 0,056mmol, hiệu suất 41,2%). LC-MS *m/z* 550 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

Ví dụ 42

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



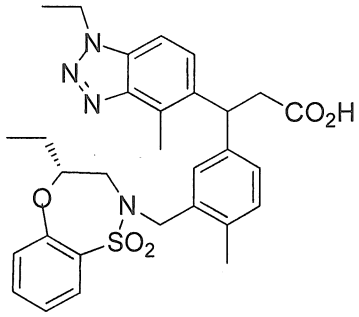
(R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (691mg, 5,00mmol) sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,662ml, 5mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-amino-2-butanol (579mg, 6,50mmol) trong THF (10ml) và nước (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 80 phút. Bổ sung thêm (R)-1-amino-2-butanol (134mg, 1.500mmol) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, để thu được chất trung gian mong muốn 2-flo-N-(2-hydroxybutyl)benzensulfonamit. Chất trung gian này được hòa tan trong DMSO (20ml) sau đó bổ sung KOtBu (1683mg, 15,00mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml) sau đó bổ sung HCl

(10ml, 1N), chiết bằng EtOAc (50 + 2 x 25ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (822,8mg, 3,62mmol, hiệu suất 72,4%). LC-MS *m/z* 228 $(M+H)^+$, 0,74 (thời gian lưu).

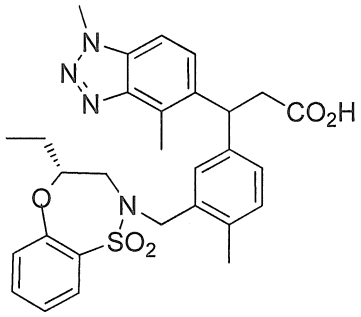
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,7mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,131mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col, hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,328ml, 0,655mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (42,3mg, 0,075mmol, hiệu suất 57,4%). LC-MS *m/z* 563 $(M+H)^+$, 1,09 (thời gian lưu).

Ví dụ 43

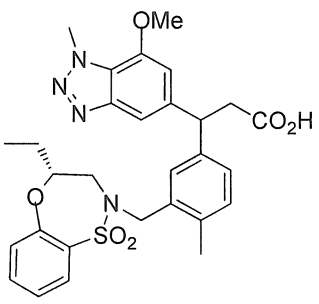
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,4mg, 0,204mmol), PS-PPh_3 (170mg, 0,272mmol) và sau đó DIAD (0,053ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi glass-col, hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,340ml, 0,680mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (30,6mg, 0,056mmol, hiệu suất 41,0%). LC-MS *m/z* 549 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

Ví dụ 44

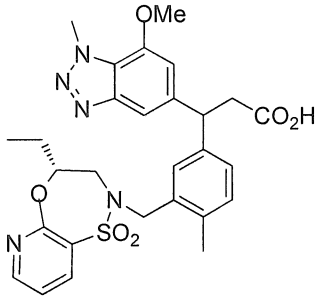
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,5mg, 0,196mmol), PS-PPh_3 (163mg, 0,261mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô, và hòa tan một lần nữa trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,326ml, 0,652mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (35,4mg, 0,063mmol, hiệu suất 48,1%). LC-MS *m/z* 565 $(M+H)^+$, 1,07 (thời gian lưu).

Ví dụ 45

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

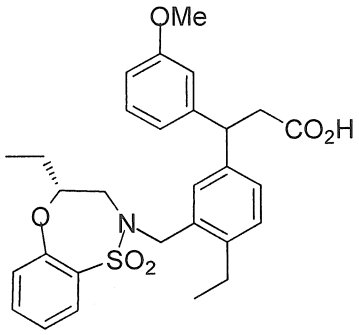


Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,6mg, 0,196mmol), PS-PPh_3 (163mg, 0,261mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô, và hòa tan một lần nữa trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,326ml, 0,652mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-

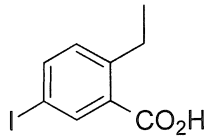
pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (23,8mg, 0,042mmol, hiệu suất 32,3%). LC-MS *m/z* 566 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 46

Axit 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoic

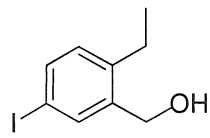


Axit 2-etyl-5-iodobenzoic



Nghiền $NaIO_4$ (5,56g, 26,0mmol) và I2 (4,31g, 17,00mmol) với nhau, sau đó bổ sung AcOH (37,2ml, 650mmol) và Ac_2O (18,87ml, 200mmol). Sau đó bổ sung từ từ H_2SO_4 (conc.) (18,66ml, 350mmol) trong bồn nước đá vào hỗn hợp để giữ nhiệt độ dưới 5°C trong khi bổ sung. Bổ sung axit 2-etylbenzoic (7,51g, 50mmol) (được nghiền) vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (150/150g) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi được lọc, rửa bằng H_2O (2 x 30ml), để thu được axit 2-etyl-5-iodobenzoic (14,7552g, 53,4mmol, hiệu suất 107%). LC-MS *m/z* 277 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

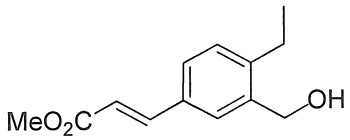
(2-etyl-5-iodophenyl)metanol



Bổ sung từ từ BH_3•THF (1,0M trong THF) (20,00ml, 20,00mmol) vào axit 2-etyl-5-iodobenzoic (2,76g, 10mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 130 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 60°C trong 105 phút. Bổ sung thêm BH_3•THF (1,0M trong THF) (0,430g, 5,00mmol) vào hỗn hợp

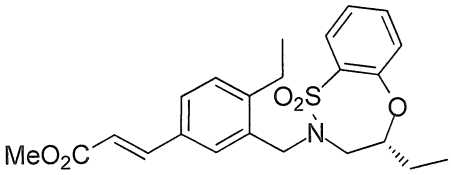
phản ứng, sau đó gia nhiệt ở 60°C trong 140 phút nữa. Bổ sung thêm BH_3•THF (1,0M trong THF) (0,430g, 5,00mmol) vào phản ứng, sau đó gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ $NaHCO_3$ (20ml, sat. dung dịch nước), sau đó bổ sung H_2O (20ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (2-etyl-5-iodophenyl)metanol (1,6081g, 6,14mmol, hiệu suất 61,4%). LC-MS *m/z* 245 $(M - OH)^+$, 0,92 (thời gian lưu).

(E)-metyl 3-(4-etyl-3-(hydroxymetyl)phenyl)acrylat



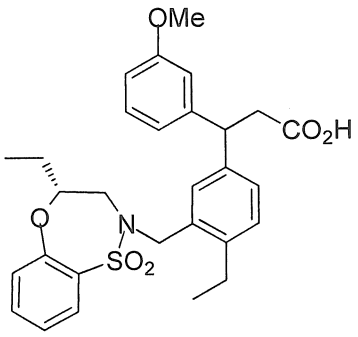
Bổ sung metyl acrylat (2,311ml, 25,5mmol), DIPEA (2,227ml, 12,75mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,114g, 0,510mmol) và tri-o-tolylphosphin (0,310g, 1,020mmol) vào dung dịch chứa (2-etyl-5-iodophenyl)metanol (1,337g, 5,1mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), chiết bằng EtOAc (3 x 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (E)-metyl 3-(4-etyl-3-(hydroxymetyl)phenyl)acrylat (1,0220g, 4,64mmol, hiệu suất 91%). LC-MS *m/z* 221 $(M + H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

(R,E)-metyl 3-(4-etyl-3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,591g, 2,60mmol), PS-PPh_3 (1,875g, 3,00mmol) sau đó DIAD (0,583ml, 3,00mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(4-etyl-3-(hydroxymetyl)phenyl)acrylat (0,441g, 2mmol) trong THF (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Phản ứng được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được sản phẩm mong muốn (R,E)-metyl 3-(4-etyl-3-((4-etyl-1,1-

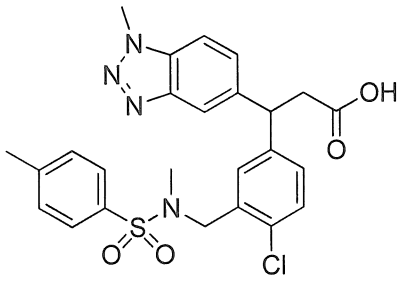
dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (1,0258g, 2,388mmol, hiệu suất 119%). LC-MS *m/z* 430 $(M+H)^+$, 1,25 (thời gian lưu). Axit 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoic



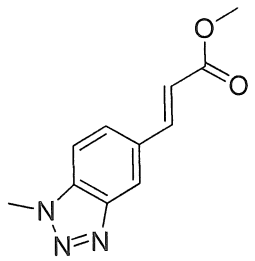
Bổ sung axit (3-metoxyphenyl)boronic (34,2mg, 0,225mmol), Et_3N (0,063ml, 0,450mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa 1) (R,E)-metyl 3-(4-etyl-3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (64,4mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 3ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô để thu được chất trung gian thô etyl 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoat. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (0,375ml, 0,750mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 60°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoic (24,8mg, 0,047mmol, hiệu suất 31,6%). LC-MS *m/z* 524 $(M+H)^+$, 1,20 (thời gian lưu).

Ví dụ 47

Axit 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

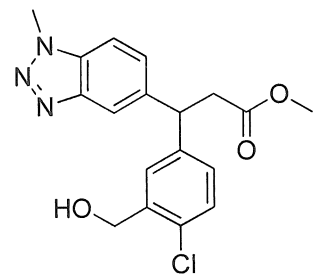


(E)-metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung metyl 2-(dimetoxyphosphoryl)axetat (0,18ml, 1,12mmol) trong THF (4ml) vào huyền phù chứa KOt-Bu (108mg, 0,96mmol) trong THF (4ml) được khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1,5 giờ. Sau đó bổ sung một phần 1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (100mg, 0,62mmol). Huyền phù được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng nước. Chất kết tủa tạo thành được lọc và làm khô để thu được 105mg (78%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 218,0 $(M+H)^+$, 0,68 phút (thời gian lưu).

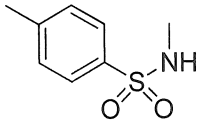
Metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung Et_3N (0,5ml, 3,61mmol) vào huyền phù chứa (2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (500mg, 1,86mmol), (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (640mg, 2,95mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (92mg, 0,19mmol) trong nước (8ml) và 1,4-dioxan (1,5ml) khi khuấy ở nhiệt độ trong

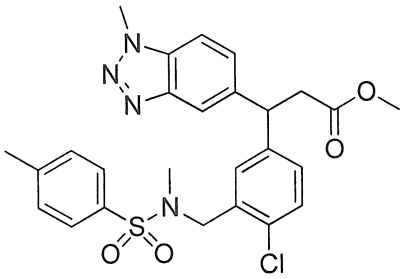
phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, sau đó được lọc. Chất lọc được hấp phụ lên trên isolute và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 98mg (15%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 360,0 $(M+H)^+$, 0,81 phút (thời gian lưu).

N,4-dimetylbenzensulfonamit



Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (10,0 ml, 19,93mmol) vào dung dịch chứa 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,9g, 9,97 mmol) trong diclometan (15ml) ở 0°C, trong suốt thời gian mà chất kết tủa trắng tạo thành. Huyền phù được khuấy trong 2 giờ, sau đó chất rắn mầu trắng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 2,14g sản phẩm thô là chất rắn mầu trắng. Sau đó sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$15% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được lọc sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được 1,82g (99%) sản phẩm nêu ở đề mục. LC-MS *m/z* 185,9 $(M+H)^+$, 0,65 phút (thời gian lưu).

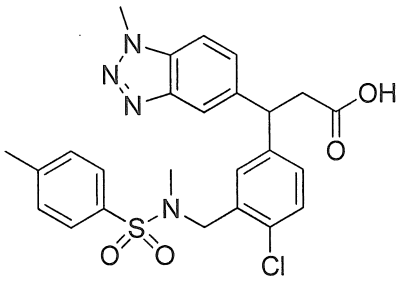
Metyl 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,23ml, 0,94mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (113mg, 0,31mmol), N,4-dimetylbenzensulfonamit (87mg, 0,47mmol) và ADDP (238mg, 0,94mmol) trong môi trường nitơ trong THF (5ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 40 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hầu hết dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối (2 x 20ml) và làm khô bằng $MgSO_4$. Hỗn hợp được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 312mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được

171mg (87%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 527,3 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu).

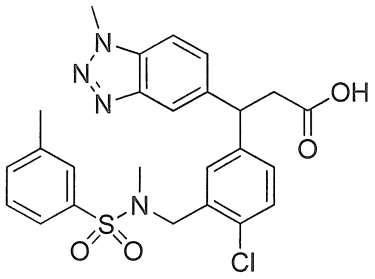
Axit 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



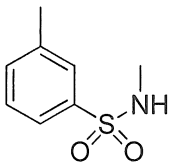
Bổ sung dung dịch chứa LiOH (16ml, 16,00mmol) trong nước (16ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (171mg, 0,32mmol) trong MeOH (15ml) và THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và sau đó pha loãng bằng MeOH (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 10 phút. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 174mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô ðýợc hòa tan trong DMSO (1ml), ðýợc lọc qua acrodisc 0,45ìm, và tinh chế bằng HPLC pha ðảo (cột ðiều chế YMC C18 S-5ìM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc ðộ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) ðến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân ðoạn mong muốn ðýợc cô dýới dòng nitõ ở 50°C, thu ðýợc 25mg hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,04 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 (s, 1H); 7,74 (d, *J*=8,03 Hz, 2H); 7,43 - 7,49 (m, 2H); 7,34 - 7,40 (m, 3H); 7,26 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1H); 4,72 (t, *J*=7,78 Hz, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,28 (s, 3H) 3,08 - 3,23 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 48

Axit 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

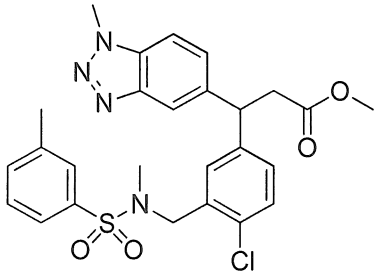


N,3-dimetylbenzensulfonamit



Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (10,0ml, 19,93mmol) vào dung dịch chứa 3-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,45ml, 9,97 mmol) trong diclometan (15ml) ở 0°C, trong suốt thời gian mà chất kết tủa được tạo thành. Huyền phù được khuấy trong 2 giờ, sau đó chất rắn mầu trắng được lọc và chất lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$10% và lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được 1,63g (89%) hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS *m/z* 185,9 $(M+H)^+$, 0,63 phút (thời gian lưu).

Metyl 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat

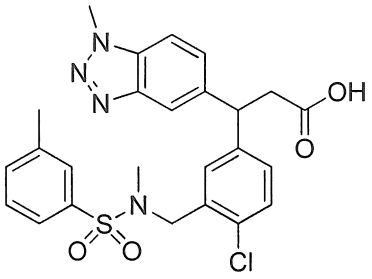


Bổ sung tributylphosphin (0,20ml, 0,84mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (101mg, 0,28 mmol), N,3-dimetylbenzensulfonamit (78mg, 0,42 mmol) và ADDP (212mg, 0,84 mmol) được bảo vệ bằng nitơ trong THF (5ml) khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 24 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ nữa. Hầu hết dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, sau đó hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối (2 x 20ml), và làm khô bằng $MgSO_4$. Hỗn hợp được lọc, được hấp phụ lên isolute và tinh chế bằng

sắc ký silica gel (Combiflash, 12g), rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 70% EtOAc/hexan trong 30 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 130mg (11%) hợp chất nêu ở đề mục.

LC-MS *m/z* 527,4 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu)

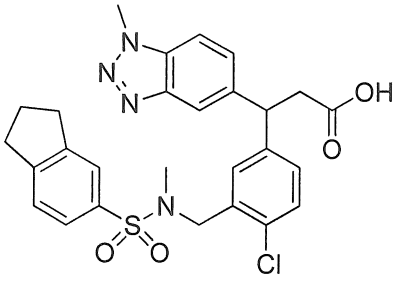
Axit 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



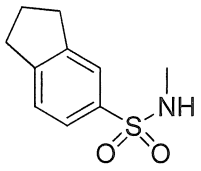
Bổ sung dung dịch chứa LiOH (16ml, 16,00mmol) trong nước (16ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (130mg, 0,25mmol) trong MeOH (15ml) và THF (1ml) khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và được pha loãng bằng MeOH (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 13 phút. Hầu hết MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 21mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô ðýợc hòa tan trong DMSO (1ml), ðýợc lọc qua acrodisc 0,45ìm, và tinh chế bằng HPLC pha ðảo (cột ðiều chế YMC C18 S-5ìM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc ðộ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) ðến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân ðoạn mong muốn ðýợc cô dýới dòng nitõ ở 50°C, thu ðýợc 18mg (14%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,94 (s, 1H); 7,63 - 7,70 (m, 2H); 7,43 - 7,51 (m, 4H); 7,35 - 7,40 (m, 1H); 7,27 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 7,09 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 4,73 (t, *J*=7,78 Hz, 1H); 4,32 (s, 2H); 4,29 (s, 3H); 3,16 (t, *J*=7,91 Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Ví dụ 49

Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

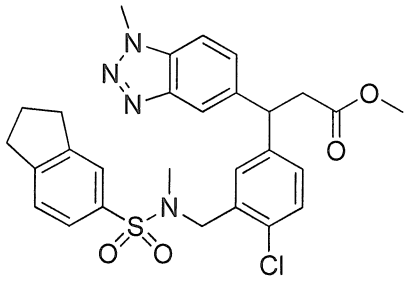


N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamit



Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (2,5ml, 2,2mmol) vào dung dịch chứa 2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonyl clorua (500mg, 2,31 mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C, trong suốt thời gian mà chất kết tủa được tạo thành. Huyền phù được khuấy trong 2 giờ, sau đó chất rắn mầu trắng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 535mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch 15% $NaHCO_3$ và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 285mg (59%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 212,0 $(M+H)^+$, 0,79 phút (thời gian lưu).

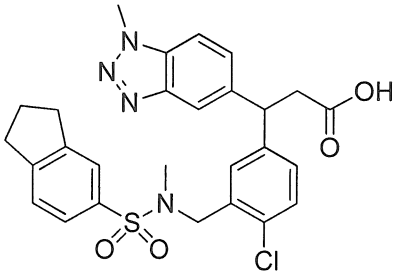
Metyl 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,15ml, 0,61mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (111mg, 0,31mmol), N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamit (123mg, 0,58mmol) và ADDP (156mg, 0,61mmol) trong môi trường nitơ trong THF (5ml) khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 40 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 89 giờ. Hầu hết

dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Hỗn hợp được lọc và chất lọc được hấp phụ lên trên isolute và tinh chế bằng sắc ký silica gel (Combiflash, 12g), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 65mg (22%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 553,2 $(M+H)^+$, 1,23 phút (thời gian lưu)

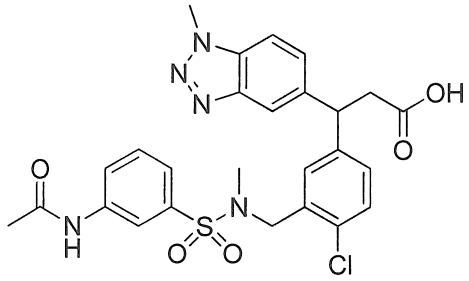
Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



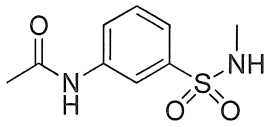
Bổ sung dung dịch chứa LiOH (10ml, 10,00mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (65mg, 0,12mmol) trong MeOH (5ml) khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và sau đó pha loãng bằng MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hầu hết MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó dung dịch được pha loãng bằng nước, chiết bằng Et_2O (12 x 10ml) đến khi LCMS biểu thị rằng hầu hết phụ phẩm được loại ra khỏi lớp nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 15ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 51mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô ðýợc hòa tan trong DMSO (1ml), ðýợc lọc qua acrodisc 0,45ìm, và tinh chế bằng HPLC pha ðảo (YMC C18 S-5□ìm/12nM 50 x 20mM cột ðiều chế), rửa giải với tốc ðộ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) ðến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân ðoạn mong muốn ðýợc cô dýới dòng nitõ ở 50°C, thu ðýợc 40mg (62%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 539,3 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,95 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,63 (d, *J*=7,78 Hz, 1H); 7,45 - 7,51 (m, 2H); 7,36 - 7,43 (m, 2H); 7,24 - 7,31 (m, 2H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 1,76 Hz, 1H); 4,73 (t, *J*=7,78 Hz, 1H); 4,30 (br. s., 2H); 4,29 (s, 3H) 3,10 - 3,22 (m, 2H); 3,01 (t, *J*=6,78 Hz, 4H); 2,65 (s, 3H); 2,13 - 2,23 (m, 2H).

Ví dụ 50

Axit 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

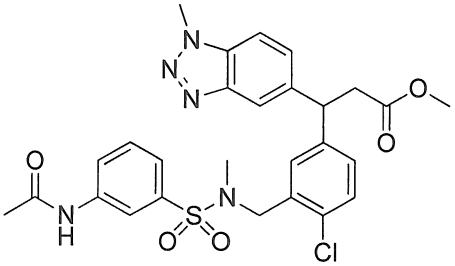


N-(3-(N-metylsulfamoyl)phenyl)axetamit



Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (2,5ml, 5mmol) vào dung dịch chứa 3-axetamidobenzen-1-sulfonyl clorua (500mg, 2,14mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 2 giờ. Tất cả dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất cặn được hòa tan trong EtOAc. Dung dịch được rửa bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 256mg (52%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 229,0 $(M+H)^+$, 0,46 phút (thời gian lưu).

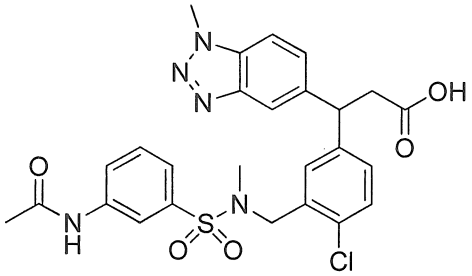
Metyl 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,4ml, 1,62mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (285mg, 0,79 mmol), N-(3-(N-metylsulfamoyl)phenyl)axetamit (256mg, 1,12 mmol) và ADDP (400mg, 1,58mmol) trong môi trường nitơ trong THF (7ml) khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 40 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ nữa. Hầu hết dung môi

được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối (2 x 20ml), và làm khô bằng $MgSO_4$. Hỗn hợp được lọc và chất lọc được hấp phụ lên trên isolute và sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel (Combiflash, 12g), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 70% EtOAc/hexan trong 35 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 592mg (63%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 570,1 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

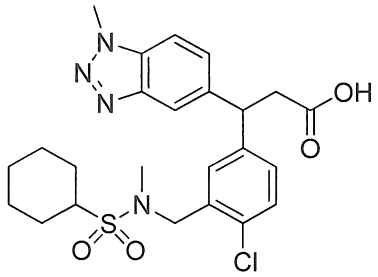


Bổ sung dung dịch chứa LiOH (20ml, 20,00mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (592mg, 0,50mmol) trong MeOH (15ml) khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và được pha loãng bằng MeOH (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hầu hết MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng Et_2O (12 x 15ml) đến khi hầu hết phụ phẩm (*m/z* 219 và 235) được loại bỏ khỏi lớp nước như được xác định bằng LCMS.. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 172mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô ðýợc hòa tan trong DMSO (1ml), ðýợc lọc qua acrodisc 0,45ìm, và tinh chế bằng HPLC pha ðảo (cột ðiều chế YMC C18 S-5ìM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc ðộ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) ðến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân ðoạn mong muốn ðýợc cô dýới dòng nitõ ở 50°C, thu ðýợc 136mg (49%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 556,5 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 8,34 (s, 1H); 8,04 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 7,87 (s, 2H); 7,44 - 7,62 (m, 3H); 7,34 (d, *J*=8,53 Hz,

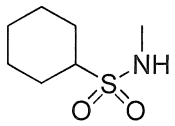
1H); 7,25 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 7,07 (d, *J*=8,03 Hz, 1H); 4,68 (t, *J*=7,78 Hz, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,30 (s, 3H); 3,06 - 3,19 (m, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 51

Axit 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

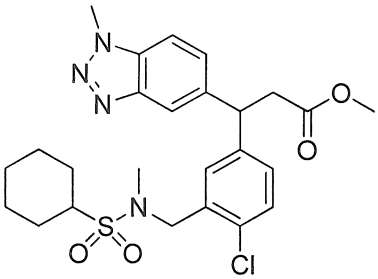


N-metylxyclohexansulfonamit



Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (2,5ml, 5mmol) vào dung dịch chứa xyclohexansulfonyl clorua (0,40ml, 2,46mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 380mg (87%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 177,9 $(M+H)^+$, 0,57 phút (thời gian lưu).

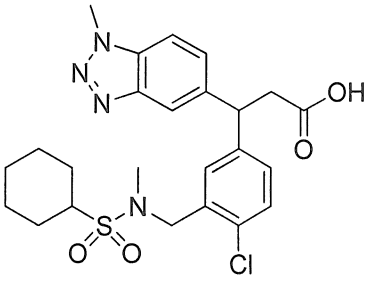
Metyl 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,2ml, 0,81mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (137mg, 0,38mmol), N-metylxyclohexansulfonamit (183mg, 1,03mmol) và ADDP (207mg, 0,82mmol) trong môi trường nitơ trong THF (5ml) khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn

hợp phản ứng ở 0°C trong 40 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Hầu hết dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Hỗn hợp được lọc và chất lọc được hấp phụ lên trên isolute và tinh chế bằng sắc ký silica gel (Combiflash, 12g), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 82mg (42%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 519,1 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

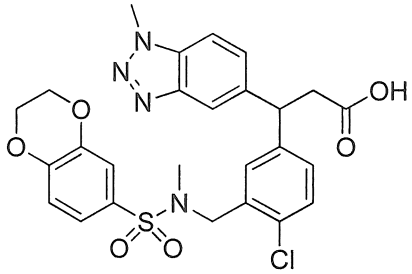


Bổ sung dung dịch chứa LiOH (10ml, 10,00mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (82mg, 0,15mmol) trong MeOH (4ml) khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và sau đó pha loãng bằng MeOH (6ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 40 phút. Hầu hết MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và chất lọc được cô để thu được 93mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới dòng nitơ ở 50°C, thu được 55mg (69%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 505,1 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,95 (s, 1H); 7,51 (d, *J*=1,76 Hz, 1H); 7,42 - 7,47 (m, 1H); 7,35 - 7,40 (m, 1H); 7,26 - 7,31 (m, 1H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1H); 4,74 (t, *J*=7,91 Hz, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,26 (s, 3H); 3,10 - 3,24 (m, 2H); 2,99 (tt, *J*=12,02, 3,29 Hz, 1H); 2,81 (s,

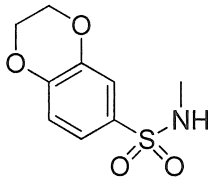
3H); 2,14 (d, *J*=11,80 Hz, 2H); 1,90 (d, *J*=11,29 Hz, 2H); 1,72 (d, *J*=8,28 Hz, 1H); 1,52 - 1,65 (m, 2H); 1,17 - 1,35 (m, 3H).

Ví dụ 52

Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

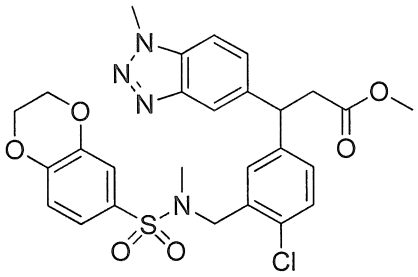


N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamit



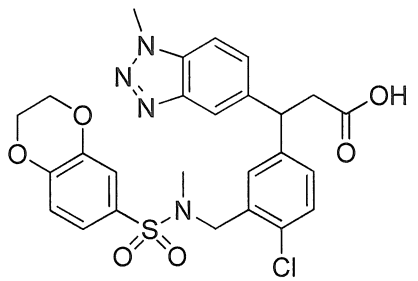
Bổ sung metylamin (2,0M trong THF) (2,5ml, 5mmol) vào dung dịch chứa 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonyl clorua (500 mg, 1,92mmol) trong diclometan (5ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và rửa bằng 10% $NaHCO_3$ solution và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 436mg sản phẩm thô. Sản phẩm này được hấp phụ lên trên isolute và được tinh chế qua combiflash (12g), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 403mg (85%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 229,9 $(M+H)^+$, 0,60 phút (thời gian lưu).

Metyl 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,2ml, 0,81mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (106mg, 0,30mmol), N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamit (136mg, 0,59mmol) và ADDP (158mg, 0,62mmol) trong môi trường nitơ trong THF (5ml) khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 40 phút, trong thời gian đó chất kết tủa tạo thành. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 63 giờ. Hầu hết dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối (2 x 15ml) và làm khô bằng $MgSO_4$ và được lọc. Chất lọc được hấp phụ lên trên isolute và tinh chế bằng sắc ký silica gel (Combiflash, 12g), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 40 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và cô để thu được 45mg (27%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 571,1 $(M+H)^+$, 1,11 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

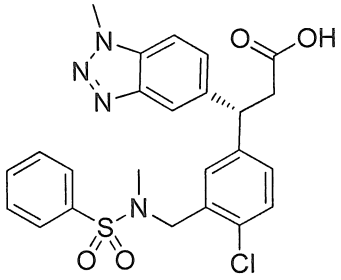


Bổ sung dung dịch chứa LiOH (5ml, 5,00mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (45mg, 0,08mmol) trong MeOH (5ml) khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trở thành huyền phù và sau đó pha loãng bằng MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ

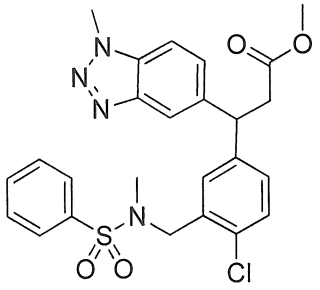
40 phút. Hầu hết MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bổ sung nước để làm loãng dung dịch và sau đó chiết bằng Et_2O (4 x 15ml) đến khi LCMS biểu thị các phụ phẩm (*m/z:219 và 235*) được loại bỏ khỏi lớp nước. Sau đó pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch HCl 1N và pha loãng bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và chất lọc được cô để thu được 32mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (3ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới dòng nitơ ở 50°C, thu được 16mg (37%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 557,1 $(M+H)^+$, 1,01 phút (thời gian lưu). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7,98 (s, 1H); 7,46 - 7,52 (m, 2H); 7,33 - 7,42 (m, 3H); 7,26 (s, 1H); 7,08 (dd, *J*=8,28, 2,01 Hz, 1H); 7,02 (d, *J*=8,53 Hz, 1H); 4,74 (t, *J*=7,78 Hz, 1H); 4,32 - 4,39 (m, 4H); 4,31 (s, 5H); 3,11 - 3,25 (m, 2H); 2,66 (s, 3H).

Ví dụ 53

Axit (3R)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic



(R)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat

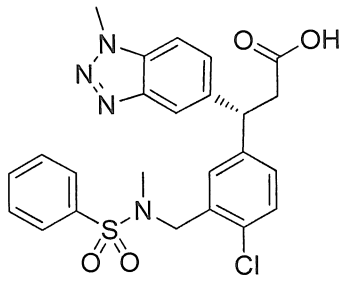


Bổ sung tributylphosphin (0,75ml, 3,04mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat

(0,485g, 1,348mmol), N-metylbenzensulfonamit (0,243g, 1,419mmol), và ADDP (0,715g, 2,83mmol) trong THF (18ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung mầu chuyển từ mầu cam thẫm sang mầu vàng nhạt. Bó bồn nước đá ra và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ mà trong thời gian đó chất kết tủa tạo thành. Loại bỏ chất nổi bề mặt và pha loãng dung dịch với axeton và EtOAc và được rửa bằng nước (2 lần), nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 1,427g dầu mầu vàng. Chất dầu này được hấp phụ lên trên isolute và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 0,522g chất rắn mầu trắng.

Chất rắn này được cho phân giải SFC HPLC bất đối để thu được 0,106g (R)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 513,2 $(M+H)^+$, 515,2 $(M+H+2)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

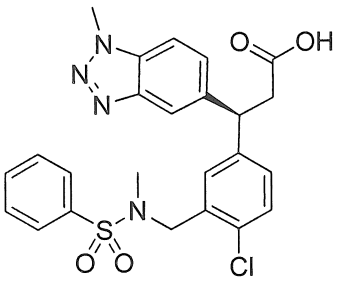
Axit (3R)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic



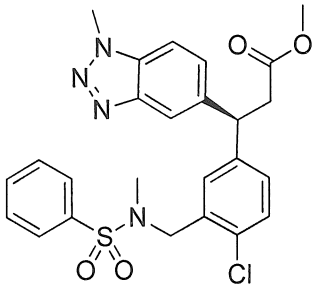
Bổ sung dung dịch LiOH 1M (16ml, 16,00mmol) vào dung dịch chứa (R)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,177g, 0,345mmol) trong MeOH (15ml) và THF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, bổ sung tiếp MeOH (10ml). Huyền phù thu được được để ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ 20 phút, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH 1-2 và dung dịch pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được 0,148g chất rắn mầu vàng nhạt. Chất này được hòa tan trong cloform và cô (3 lần) để thu được 0,137g hợp chất nêu tên ở đề mục ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt. LC-MS *m/z* 499,4 $(M+H)^+$, 501,4 $(M+H+2)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 54

Axit (3S)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

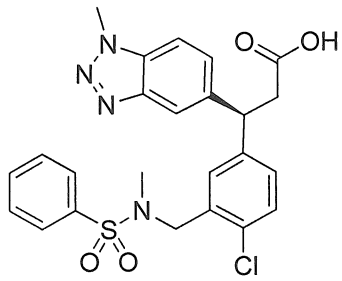


(S)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Phân giải SFC HPLC bất đối metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl) phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat đã thu được 0,113g (S)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 513,2 $(M+H)^+$, 515,2 $(M+H+2)^+$, 1,08 phút (thời gian lưu).

Axit (3S)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

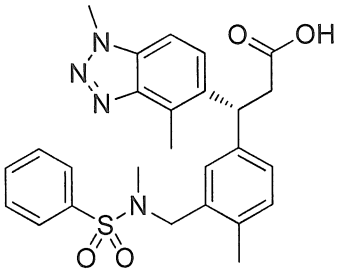


Bổ sung dung dịch LiOH 1M (16ml, 16,00mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 3-(4-clo-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,180g, 0,351mmol) trong MeOH (15ml) và

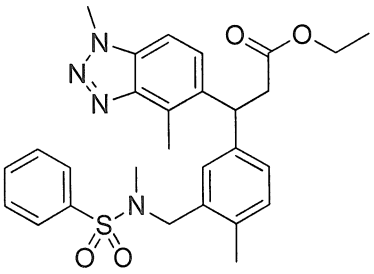
THF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được pha loãng bằng MeOH (10ml). Sau 1 giờ 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH 1-2 và dung dịch pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được 0,156g chất rắn mầu vàng nhạt. Chất này được hòa tan trong cloform và cô (3 lần) để thu được 0,141g hợp chất nêu tên ở đề mục ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt. LC-MS *m/z* 499,4 $(M+H)^+$, 501,4 $(M+H+2)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 55

Axit (3R)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic

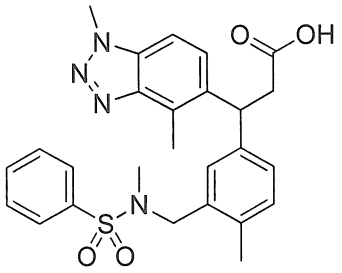


Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat



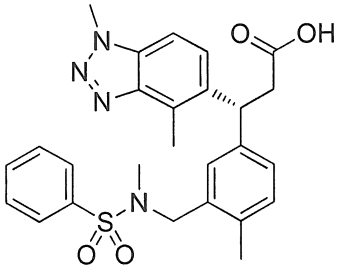
Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,7ml, 2,84mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,5g, 1,361mmol), N-metylbenzensulfonamit (0,238g, 1,390mmol), và 1,1'-(Azodicacbonyl)dipiperidin (0,689g, 2,73mmol) trong THF (15ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, loại bỏ bồn nước đá và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và axeton và hấp phụ trên isolute, tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 0,578g chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 521,4 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu)

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic



Bổ sung dung dịch LiOH 1M (50ml, 50,0mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat (0,578g, 1,110mmol) trong MeOH (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được pha loãng bằng MeOH (50,0ml) để thu được dung dịch gần như đồng nhất. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ 15 phút hỗn hợp được axit hóa đến độ pH 1-2 và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch được chiết bằng nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được 0,587g chất rắn mầu trắng. Chất này được đưa vào EtOAc và chiết bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết thêm bằng EtOAc sau đó axit hóa đến độ pH 1-2 bằng HCl 6N và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được 0,513g chất rắn mầu trắng. Chất rắn này được phân giải SFC HPLC bất đối mà không cần tinh chế thêm.

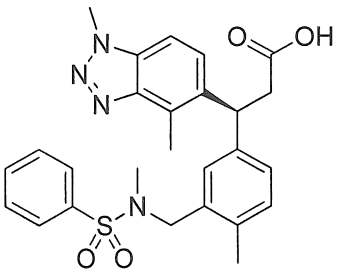
Axit (3R)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic



Hợp chất nêu tên ở đề mục thu được bằng phân giải SFC bất đối axit 3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic để thu được 0,156g chất rắn mầu trắng nhờ. LC-MS *m/z* 493,4 $(M+H)^+$, 0,98 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 56

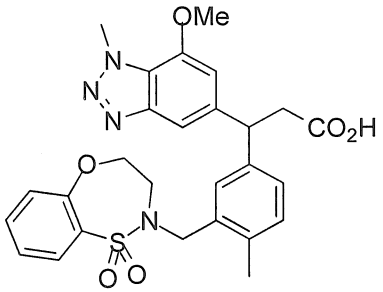
Axit (3S)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic



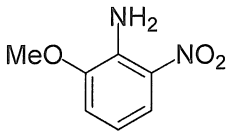
Hợp chất nêu tên ở đề mục thu được bằng phân giải SFC bất đối axit 3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic để thu được 0,156g chất rắn mầu trắng nhờ. LC-MS *m/z* 493,4 $(M+H)^+$, 0,98 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 57

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

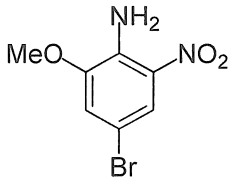


2-metoxy-6-nitroanilin



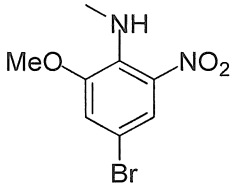
Bổ sung kali cacbonat (2,52g, 18,20mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-3-nitrophenol (2,55g, 16,55mmol) hòa tan trong DMF (35ml). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung MeI (1,138ml, 18,20mmol) và để phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước (75ml) để làm dừng phản ứng và sản phẩm kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước để thu được 2,26g 2-metoxy-6-nitroanilin (81%). LC-MS *m/z* 168,9 $(M+H)^+$, 0,74 (thời gian lưu)

4-brom-2-metoxy-6-nitroanilin



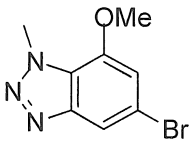
Bổ sung NaOAc (1,654g, 20,16mmol) và brom (0,762ml, 14,78mmol) vào dung dịch chứa 2-metoxy-6-nitroanilin (2,26g, 13,44mmol) hòa tan trong AcOH (50ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước (75ml) để làm dừng phản ứng và sản phẩm kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô bằng chân không để thu được 2,78g 4-brom-2-metoxy-6-nitroanilin (84%). LC-MS *m/z* 246,9/248,9 $(M+H)^+$, 0,93 (thời gian lưu).

4-brom-2-metoxy-N-metyl-6-nitroanilin



Bổ sung từ từ NaH (300mg, 12,50mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-metoxy-6-nitroanilin (2,76g, 11,17mmol) hòa tan trong DMF (50ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung metyl iodua (0,768ml, 12,29mmol). Bổ sung nước (60ml) để làm dừng phản ứng và sản phẩm kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô bằng chân không để thu được 2,82g 4-brom-2-metoxy-N-metyl-6-nitroanilin (97%). LC-MS *m/z* 260,9/263 $(M+H)^+$, 1,03 (thời gian lưu).

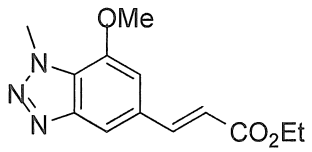
5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



Bổ sung kẽm (4,94g, 76mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-metoxy-N-metyl-6-nitroanilin (2,82g, 10,80mmol) hòa tan trong AcOH băng (100ml, 1747mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, 30 phút. Bổ sung kẽm (150mg, 2,294mmol) vào hỗn hợp và khuấy dung dịch đến khi mầu cam biến mất (khoảng 30 phút). Hỗn hợp được lọc và chất rắn đươc rửa bằng EtOAc, sau đó chất lọc

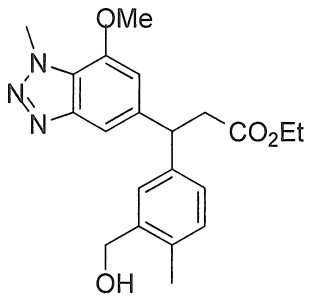
được cô để thu được hợp chất diamin. Sản phẩm thô được hòa tan vào H_2SO_4 (10%) (50ml, 10,80mmol), bổ sung từng phần nhỏ $NaNO_2$ (0,745g, 10,80mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ 45 phút. Bổ sung nước (100ml) để làm dừng phản ứng và sản phẩm kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 1,28g 5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (49%). LC-MS *m/z* 241,9/243,9 $(M+H)^+$, 0,83 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,108ml, 12,07mmol), etyl acrylat (4,29ml, 40,2mmol), $Pd(OAc)_2$ (271mg, 1,207mmol) và tri-o-tolylphosphin (980mg, 3,22mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (974mg, 4,02mmol) hòa tan vào DMF (15ml) và hỗn hợp phản ứng được đặt vào lò vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Bổ sung nước (50ml) để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc và các lớp được tách. Lớp nước sau đó được chiết bằng EtOAc hai lần và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 820mg (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (78%). LC-MS *m/z* 262 $(M+H)^+$, 0,90 (thời gian lưu).

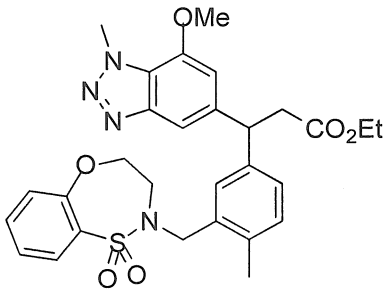
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit $[RhCl(cod)]_2$ (502mg, 0,907mmol), (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (1506mg, 9,07mmol) và Et_3N (0,969ml, 6,95mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (790mg, 3,02mmol) hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 45 phút. Hỗn hợp được hòa tan vào nước

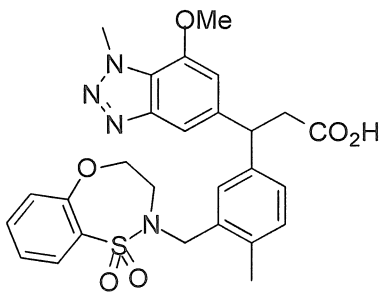
(25ml) và EtOAc (25ml) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc ba lần, sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 560mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (48%). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (376mg, 1,889mmol), (E)-1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (636mg, 2,52mmol) và tributylphosphin (0,622ml, 2,52mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (483mg, 1,260mmol) hòa tan trong THF khô (15ml) ở 0°C. Bồn nước đá được bỏ đi sau khi bổ sung kết thúc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Dung dịch được hòa tan trong EtOAc và axeton (50/50 20ml), hấp phụ trong isolute và dung môi được loại bỏ. Hỗn hợp sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 365mg etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (51%). LC-MS *m/z* 565,4 $(M+H)^+$, 1,15 (thời gian lưu).

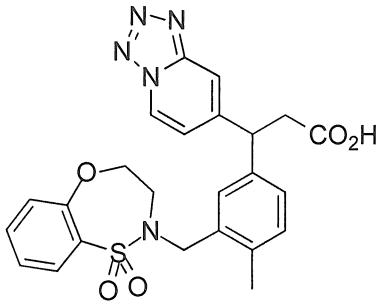
Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



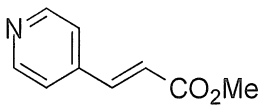
Bổ sung NaOH (1N) (1,293ml, 1,293mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (365mg, 0,646mmol) hòa tan trong MeOH (20ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH ~ 2-3, và hỗn hợp được lọc để thu được axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (311mg, 0,580mmol, hiệu suất 90%). LC-MS *m/z* 537,4 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 58

Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoic

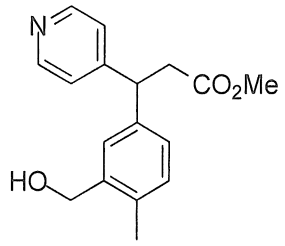


(E)-metyl 3-(pyridin-4-yl)acrylat



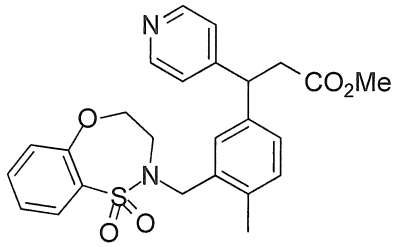
Bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (1,257g, 11,20mmol) được hòa tan trong THF khô (10ml) vào dung dịch chứa metyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (2,033ml, 11,20mmol) được hòa tan trong THF khô (10ml) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ trong 25 phút. Sau đó, bổ sung isonicotinaldehyt (0,880ml, 9,34mmol) được hòa tan trong THF khô (10ml) vào hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (60ml) vào dung dịch và sau đó EtOAc; các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và dung môi được loại bỏ để thu được 1,511g (E)-metyl 3-(pyridin-4-yl)acrylat (99%). LC-MS *m/z* 163,9 $(M+H)^+$, 0,41 (thời gian lưu).

Metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat



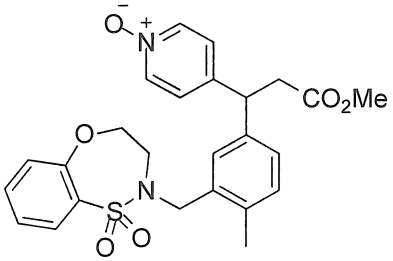
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (780mg, 4,70mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (173mg, 0,313mmol) và TEA (0,873ml, 6,26mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(pyridin-4-yl)acrylat (511mg, 3,13mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (10ml) để làm dừng phản ứng và bổ sung EtOAc; các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần; sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 360mg metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat (13%) LC-MS *m/z* 286,1 $(M+H)^+$, 0,54 (thời gian lưu).

Metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat



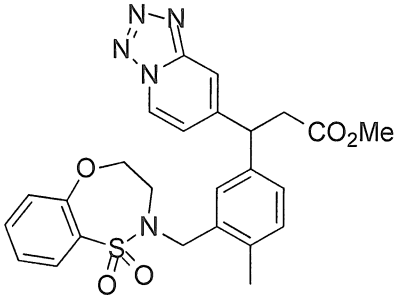
Bổ sung 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (264mg, 1,325mmol), DIAD (0,491ml, 2,52mmol) và PS-PPh_3 (1,15g, 2,52mmol) dung dịch được khuấy chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat (360mg, 1,262mmol) được hòa tan trong THF khô (7ml) được làm lạnh ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 430mg metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat (hiệu suất 73%). LC-MS *m/z* 467,2 $(M+H)^+$, 0,79 (thời gian lưu).

4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-metoxy-3-oxopropyl)pyridin 1-oxit



Bổ sung magiê monoperoxyphthalat hexahydrat (456mg, 0,922mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(pyridin-4-yl)propanoat (430mg, 0,922mmol) được hòa tan trong MeOH (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ, hỗn hợp được hòa tan trong MeOH và tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo để thu được 180mg 4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-metoxy-3-oxopropyl)pyridin 1-oxit (40,5%). LC-MS *m/z* 483,1 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

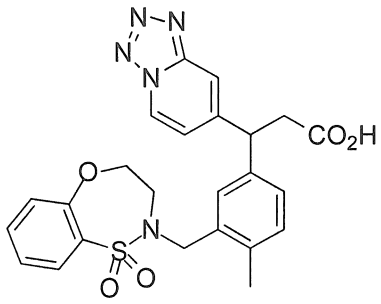
Metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoat



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (482 µl, 2,238mmol) và pyridin (75 µl, 0,933mmol) vào 4-(1-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-metoxy-3-oxopropyl)pyridin 1-oxit (180mg, 0,373mmol), sau đó hỗn hợp được lọc bằng nitơ và gia nhiệt trong khi khuấy ở 120°C trong 30 giờ. Bổ sung nước (5ml), sau đó bổ sung EtOAc và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần; sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 96,1mg metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-

(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoat (28%). LC-MS *m/z* 508,2 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

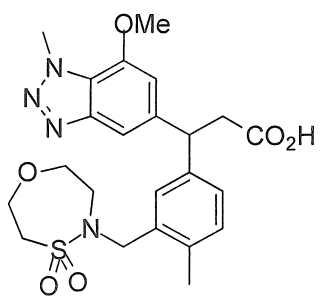
Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoic



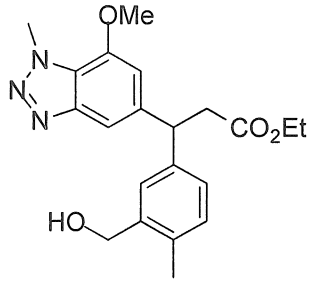
Bổ sung NaOH 1N (0,379ml, 0,379mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoat (96,1mg, 0,189mmol) được hòa tan trong MeOH (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 65% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng máy bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 13mg axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoic (14%). LC-MS *m/z* 508,2 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 59

Axit 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

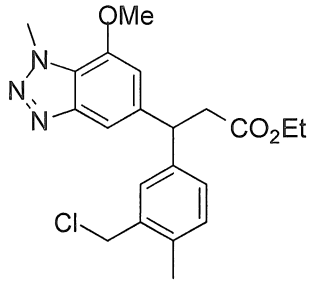


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



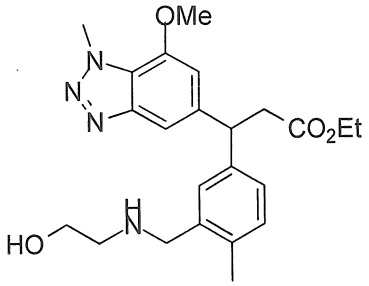
Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (0,863g, 1,56mmol) và TEA (4,13ml, 31,8mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (2g, 7,65mmol) và axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (3,177g, 19,13mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (6,00ml) và hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng ở 100°C trong 9 giờ. Hỗn hợp được lọc, và rửa bằng EtOAc; sau đó chất lọc được rửa bằng nước hai lần và nước muối một lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 885mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (30,2%). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,92 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



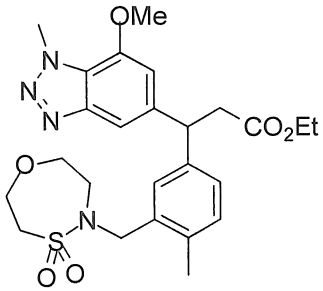
Bổ sung thionyl clorua (0,119ml, 1,627mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (416mg, 1,085mmol) được hòa tan trong DCM (6ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong. Dung môi được loại bỏ để thu được 466mg etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (466mg, 1,160mmol, hiệu suất 107%). LC-MS *m/z* 402,1 $(M+H)^+$, 1,13 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



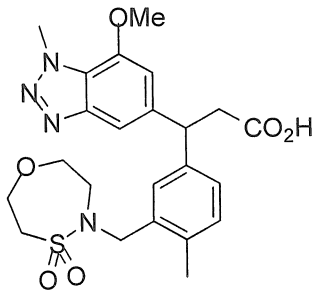
Bổ sung Et_3N (0,133ml, 0,974mmol) và etanolamin (0,177ml, 2,92mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (156,5mg, 0,389mmol) được hòa tan trong THF (4ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 65 giờ. Dung môi được loại bỏ, hỗn hợp được hòa tan trong MeOH và tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo để thu được 50,8mg etyl 3-(3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (30,6%). LC-MS *m/z* 427,2 $(M+H)^+$, 0,70 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung Et_3N (0,081ml, 0,596mmol) và 2-cloetansulfonyl clorua (0,019ml, 0,179mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50,8mg, 0,119mmol) được hòa tan trong DCM (1,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Dung môi được loại bỏ; hỗn hợp được hòa tan với MeOH (1,5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký pha đảo để thu được 57,5mg etyl 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (94%). LC-MS *m/z* 517,2 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

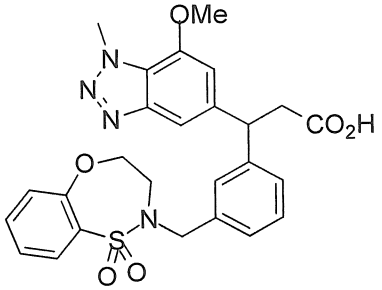
Axit 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



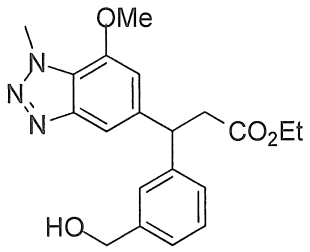
Bổ sung dung dịch chứa LiOH 50mg/ml (1,336ml, 2,79mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (57,7mg, 0,112mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3; cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 25% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 55% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 11,7mg 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit (21%). LC-MS *m/z* 489,2 $(M+H)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Ví dụ 60

3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit

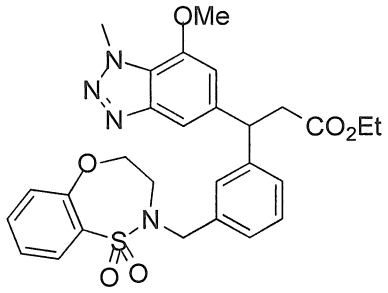


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



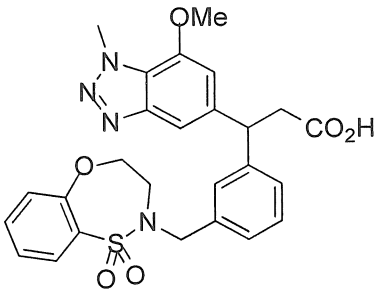
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (30,8mg, 0,155mmol), DIAD (53 µl, 0,273mmol) và PS-PPh_3 (169mg, 0,270mmol) vào dung dịch được làm lạnh ở 0°C etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,5mg, 0,150mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 90 phút. Hỗn hợp được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 60mg etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (72,5%). LC-MS *m/z* 551,3 $(M+H)^+$, 1,10 (thời gian lưu).

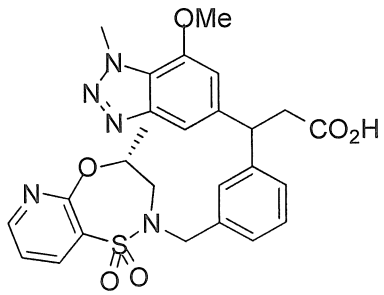
Axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



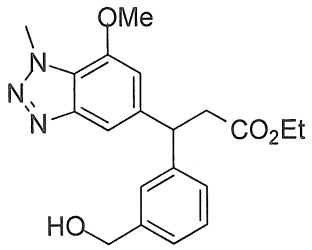
Bổ sung dung dịch chứa NaOH 1N (0,272ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (60mg, 0,109mmol) được hòa tan trong MeOH (2ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 45 phút. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 60% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 10mg axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (17,56%). LC-MS *m/z* 523,2 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

Ví dụ 61

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

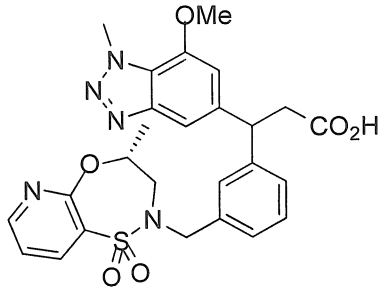


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

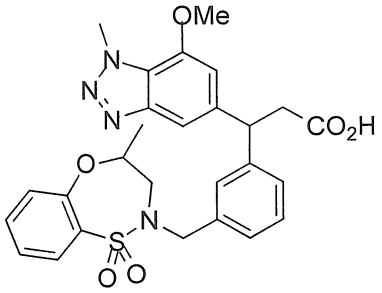


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (31,3mg, 0,146mmol), DIAD (0,078ml, 0,400mmol) và $PS\text{-}PPh_3$ (253mg, 0,405mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,135mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ. Hỗn hợp được lọc và dung môi được loại bỏ; sau đó hỗn hợp được hòa tan trong MeOH (2ml)

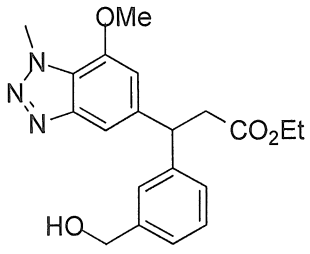
và bổ sung NaOH 1N (0,406ml, 0,406mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 1 giờ ở 100°C. Bổ sung hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 25% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 50% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 24,3mg sản phẩm axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (33,4%) mong muốn. LC-MS *m/z* 538,3 $(M+H)^+$, 0,88 (thời gian lưu).

Ví dụ 62

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



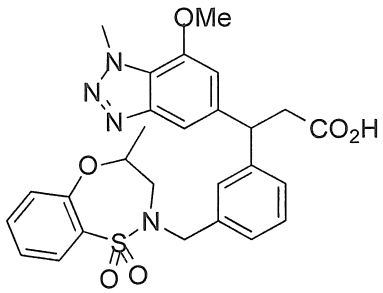
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng

EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

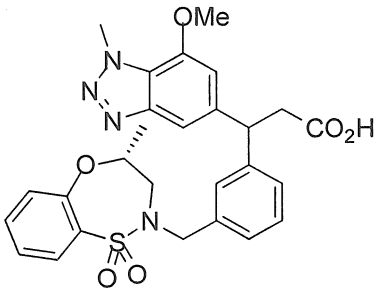


Bổ sung 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (53,3mg, 0,249mmol), DIAD (0,088ml, 0,400mmol) và PS-PPh_3 (169mg, 0,271mmol) dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,135mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ sau 20 phút, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa trong MeOH (2ml); sau đó bổ sung NaOH 1N (1,088ml, 1,088mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 2 giờ ở100°C (sau 1 giờ 34-10).

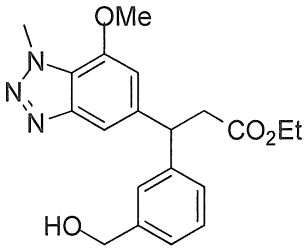
Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 6N (182ml) sau đó bổ sung HCl 1N đến khi pH = 2. Hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 65% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C sau đó làm cho bay hơi và tinh chế để thu được 27,7mg axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (38,1%). LC-MS *m/z* 537,2 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 63

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



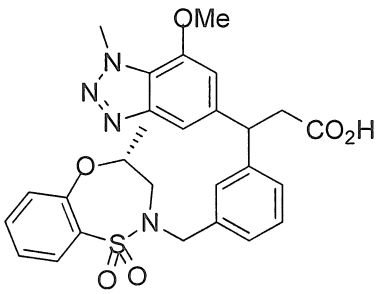
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%).

LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

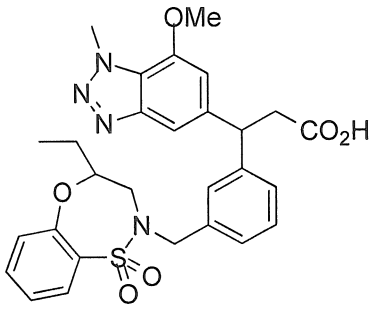
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



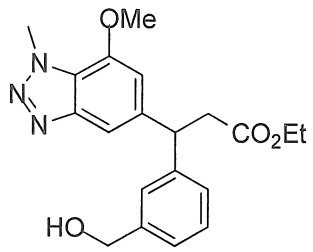
Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (23,09mg, 0,108mmol), DIAD (0,040ml, 0,206mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,217mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2ml), sau đó bổ sung NaOH 1N (0,434ml, 0,434mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 65% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 21,9mg axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (37,7%). LC-MS *m/z* 537,2 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

Ví dụ 64

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

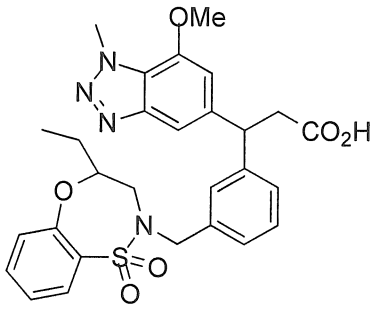


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

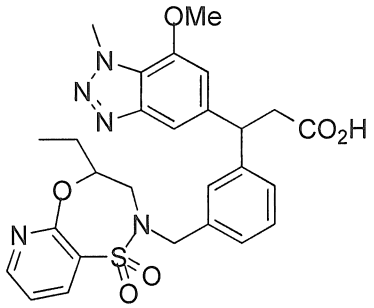


Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (25,8mg, 0,114mmol), DIAD (0,042ml, 0,217mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,217mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH 1N (0,541ml, 0,541mmol) và hỗn hợp được đặt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien

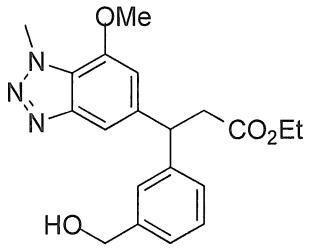
tuyến tính chạy từ 40% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 65% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 21,3mg 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit (35,7%). LC-MS *m/z* 551,2 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

Ví dụ 65

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

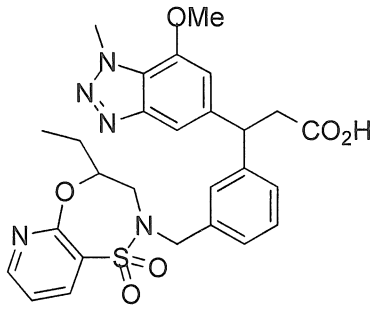


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic (1,90g, 12,50mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,423g, 0,765mmol) và TEA (1,227ml, 8,80mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 3,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước (35ml) vào hỗn hợp mà được chiết bằng EtOAc ba lần; lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 779mg etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55,1%). LC-MS *m/z* 370,0 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

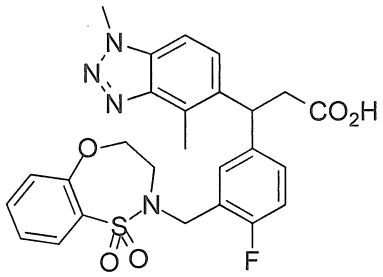
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



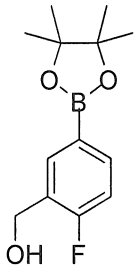
Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (26,0mg, 0,114mmol), DIAD (0,042ml, 0,217mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,217mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH 1N (0,541ml, 0,541mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Bổ sung hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 30% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 55% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 18,3mg axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (30,6%). LC-MS *m/z* 552,2 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 66

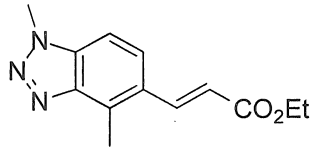
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic



(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



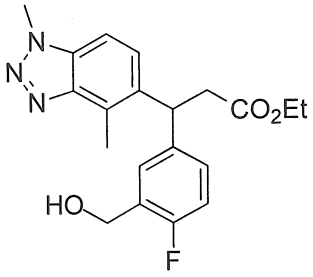
Huyền phù chứa (5-brom-2-flophenyl)metanol (1046mg, 5,10mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml) được xử lý bằng kali axetat (1903mg, 19,39mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-oxtametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555mg, 6,12mmol) và đặt trong môi trường nitơ trong 10 phút trước khi bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215mg, 0,306mmol) sau đó hỗn hợp (mà, vì lý do thể tích, được chia vào hai lọ dùng cho lò vi sóng dung tích 20ml) được đặt trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch kết hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc; sau đó hỗn hợp mầu đen được rửa bằng nước ba lần và nước muối một lần, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 762mg (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (59,2%). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat 

Bổ sung etyl acrylat (4,24ml, 39,8mmol), DIPEA (2,70ml, 15,48mmol), tri-o-tolylphosphin (539mg, 1,769mmol) và $Pd(OAc)_2$ (199mg, 0,885mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000mg, 4,42mmol) được hòa

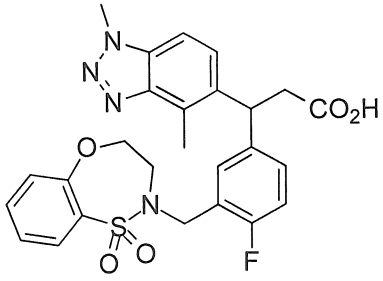
tan trong DMF (14ml) và dung dịch được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước hai lần và nước muối một lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 627,3mg (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (57,8%). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (65mg, 0,132mmol) và TEA (0,557ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (490mg, 1,998mmol) và (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (762mg, 3,02mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, hòa tan trong nước (10ml) và EtOAc và các lớp được tách. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 400mg etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl) propanoat (53,9%). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

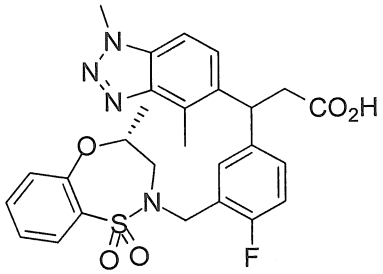
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic



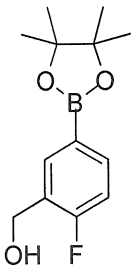
Bổ sung 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (22,53mg, 0,113mmol), DIAD (0,042ml, 0,215mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,215mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (3ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ ngay sau khi việc bổ sung kết thúc và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 45 phút. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2ml) và bổ sung NaOH 1N (0,538ml, 0,538mmol) và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 60% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 17,9mg axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic (31,7%). LC-MS *m/z* 525,3 $(M+1)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

Ví dụ 67

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

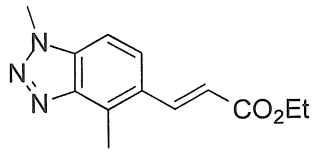


(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



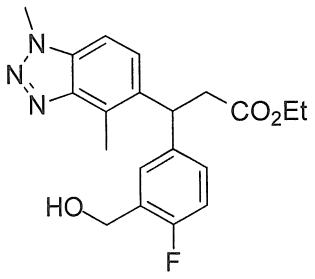
Huyền phù chứa (5-brom-2-flophenyl)metanol (1046mg, 5,10mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml) được xử lý bằng kali axetat (1903mg, 19,39mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-oxtametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555mg, 6,12mmol) và đặt trong môi trường nitơ trong 10 phút trước khi bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215mg, 0,306mmol) sau đó hỗn hợp (mà được chia vào hai bình 20ml dùng cho lò vi sóng do thể tích) được đặt trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch kết hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc; sau đó hỗn hợp mầu đen được rửa bằng nước ba lần và nước muối một lần, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 762mg (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (59,2%). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



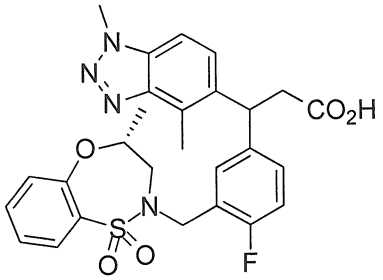
Bổ sung etyl acrylat (4,24ml, 39,8mmol), DIPEA (2,70ml, 15,48mmol), tri-o-tolylphosphin (539mg, 1,769mmol) và $Pd(OAc)_2$ (199mg, 0,885mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000mg, 4,42mmol) được hòa tan trong DMF (14ml) và dung dịch được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước hai lần và nước muối một lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 627,3mg (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (57,8%). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (65mg, 0,132mmol) và TEA (0,557ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (490mg, 1,998mmol) và (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (762mg, 3,02mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, hòa tan trong nước (10ml) và EtOAc và các lớp được tách. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 400mg etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl) propanoat (53,9%). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

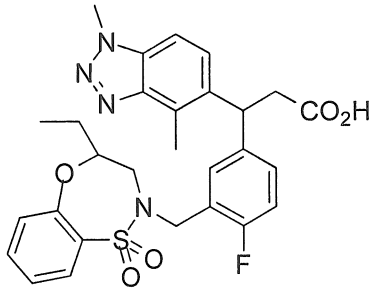


Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (24,66mg, 0,116mmol), (E)-diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,043ml, 0,220mmol) và PS-PPh_3 (138mg, 0,220mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat (40,9mg, 0,110mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ sau 20 phút, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2,000ml) sau đó bổ sung NaOH 1N (0,551ml, 0,551mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 1 giờ ở 100°C. Bổ sung hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N vào hỗn hợp đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 35% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 65% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng

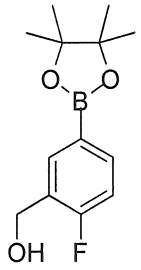
dòng N_2 ở 45°C để thu được 7,4mg axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (12,48%). LC-MS *m/z* 532,2 $(M+1)^+$, 0,99 (thời gian lưu).

Ví dụ 68

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic

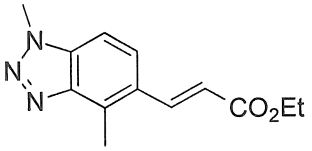


(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



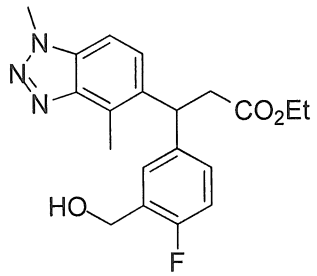
Huyền phù chứa (5-brom-2-flophenyl)metanol (1046mg, 5,10mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml) được xử lý bằng kali axetat (1903mg, 19,39mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-oxtametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1555mg, 6,12mmol) và đặt trong môi trường nitơ trong 10 phút trước khi bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215mg, 0,306mmol) sau đó hỗn hợp (mà được chia vào hai bình 20ml dùng cho lò vi sóng do thể tích) được đặt trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch kết hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc; sau đó hỗn hợp mầu đen được rửa bằng nước ba lần và nước muối một lần, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 762mg (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (59,2%). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



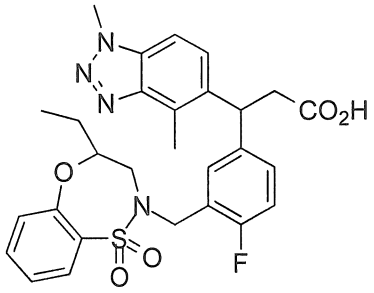
Bổ sung etyl acrylat (4,24ml, 39,8mmol), DIPEA (2,70ml, 15,48mmol), tri-o-tolylphosphin (539mg, 1,769mmol) và $Pd(OAc)_2$ (199mg, 0,885mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000mg, 4,42mmol) được hòa tan trong DMF (14ml) và dung dịch được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước hai lần và nước muối một lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 627,3mg (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (57,8%). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (65mg, 0,132mmol) và TEA (0,557ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (490mg, 1,998mmol) và (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (762mg, 3,02mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, hòa tan trong nước (10ml) và EtOAc và các lớp được tách. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 400mg etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl) propanoat (53,9%). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

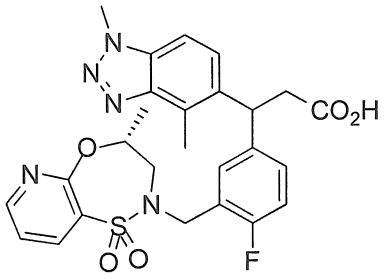
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic



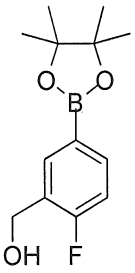
Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (25,7mg, 0,113mmol), DIAD (0,042ml, 0,215mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,215mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ sau 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô, hòa tan trong MeOH (2,000ml), sau đó bổ sung NaOH 1N (0,538ml, 0,538mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 45 phút. Bổ sung hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 25% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 50% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 27,1mg axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-flophenyl)propanoic (45,5%). LC-MS *m/z* 553,2 $(M+1)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

Ví dụ 69

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

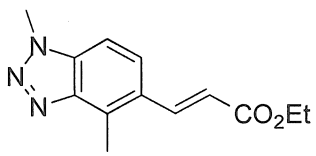


(2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



Huyền phù chứa (5-brom-2-flophenyl)metanol (1046mg, 5,10mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml) được xử lý bằng kali axetat (1903mg, 19,39mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-oxtametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1555mg, 6,12mmol) và đặt trong môi trường nitơ trong 10 phút trước khi bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (215mg, 0,306mmol) sau đó hỗn hợp (mà được chia vào hai bình 20ml dùng cho lò vi sóng do thể tích) được đặt trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Dung dịch kết hợp được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc; sau đó hỗn hợp mầu đen được rửa bằng nước ba lần và nước muối một lần, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 762mg (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (59,2%). LC-MS *m/z* 235,0 $(M-18)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

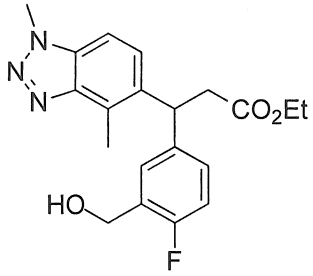
(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (4,24ml, 39,8mmol), DIPEA (2,70ml, 15,48mmol), tri-o-tolylphosphin (539mg, 1,769mmol) và $Pd(OAc)_2$ (199mg, 0,885mmol) vào dung dịch

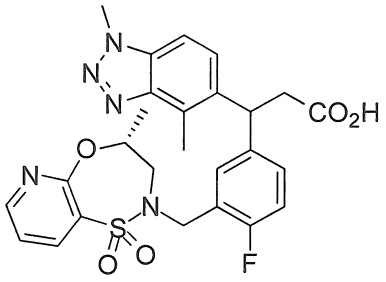
chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000mg, 4,42mmol) được hòa tan trong DMF (14ml) và dung dịch được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước hai lần và nước muối một lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 627,3mg (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (57,8%). LC-MS *m/z* 246,0 $(M+1)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (65mg, 0,132mmol) và TEA (0,557ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (490mg, 1,998mmol) và (2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (762mg, 3,02mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (6ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, hòa tan trong nước (10ml) và EtOAc và các lớp được tách. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 400mg etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat (53,9%). LC-MS *m/z* 372,2 $(M+1)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

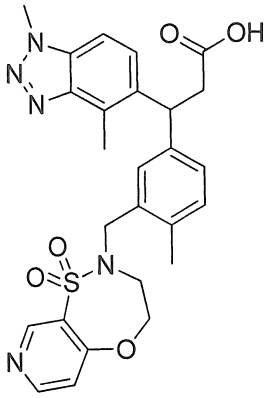
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



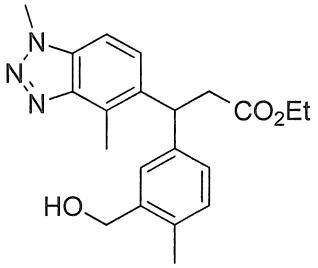
Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (25mg, 0,117mmol), DIAD (0,042ml, 0,215mmol) và PS-PPh_3 (135mg, 0,215mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl)propanoat (40mg, 0,108mmol) được hòa tan trong THF khô (2ml) ở 0°C. Bồn nước đá được loại bỏ sau 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp được cô, hòa tan trong MeOH (2,000ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Bổ sung hỗn hợp thu được được axit hóa bằng HCl 1N đến khi pH = 2-3, sau đó hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và tinh chế trên HPLC pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, cột 5u), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 30% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) đến 55% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng bình bay hơi dung môi V10. Các phân đoạn khô được chuyển vào bình chứa MeCN, và làm khô bằng dòng N_2 ở 45°C để thu được 28,5mg sản phẩm mong muốn axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (49,0%). LC-MS *m/z* 540,2 $(M+1)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

Ví dụ 70

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



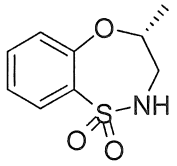
Etyl 3-(1, 4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (400mg, 1,631mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5ml) được xử lý bằng axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (406mg, 2,446mmol), Et_3N (0,341ml, 2,446mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (45,1mg, 0,082mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 410mg (68,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

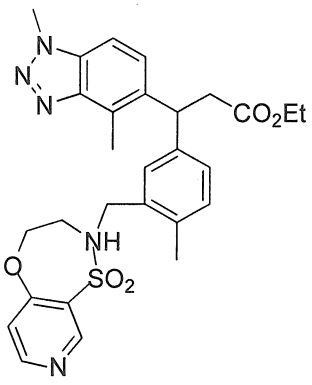
LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



(R)-1-aminopropan-2-ol (0,198ml, 2,57mmol) trong THF (5ml) và nước (1,250ml) được xử lý từ từ bằng K_2CO_3 (355mg, 2,57mmol) và sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,340ml, 2,57mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2*10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, và cô để thu được 690mg (R)-2-amino-N-(2-hydroxypropyl)benzen sulfonamit thô. Bổ sung KOt-Bu (996mg, 8,87mmol) vào (R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (690mg, 2,96mmol) trong DMSO (4ml) sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH 7, chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được 525mg (83%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 214,0 $(M+H)^+$, 0,58 (thời gian lưu).

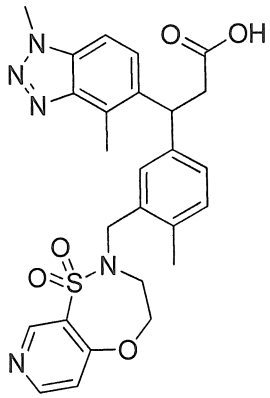
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (176mg, 0,871mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (160mg, 0,435mmol), 3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (92mg, 0,457mmol), và ADDP (220mg, 0,871mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ

trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung ADDP (220mg, 0,871mmol) và tributylphosphin (176mg, 0,871mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng điều kiện trung hòa HPLC pha đảo để thu được 110mg (46%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

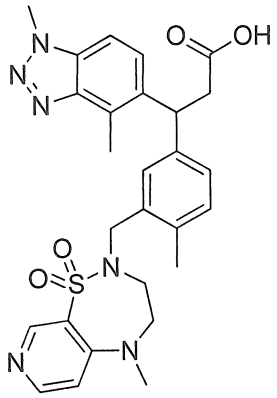
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



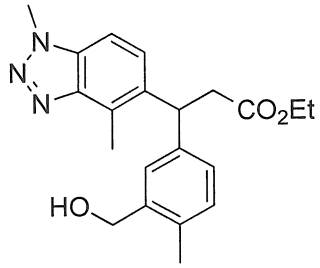
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (110mg, 0,200mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,400ml) sau đó bổ sung LiOH (47,9mg, 2,001mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 101mg (97%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

Ví dụ 71

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

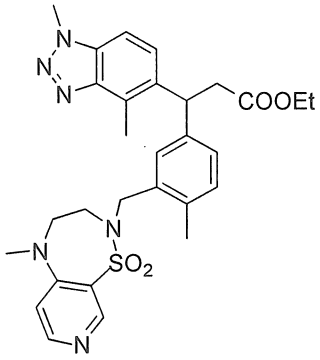


Etyl 3-(1, 4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



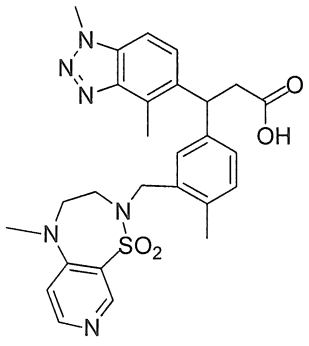
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (406mg, 2,446mmol), Et_3N (0,341ml, 2,446mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (45,1mg, 0,082mmol) vào (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (400mg, 1,631mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 410mg (68,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (152mg, 0,750mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (145mg, 0,394mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (80mg, 0,375mmol), và ADDP (189mg, 0,750mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm tributylphosphin (152mg, 0,750mmol) và ADDP (189mg, 0,750mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 60mg (28,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 566,3 $(M+H)^+$, 0,82 (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

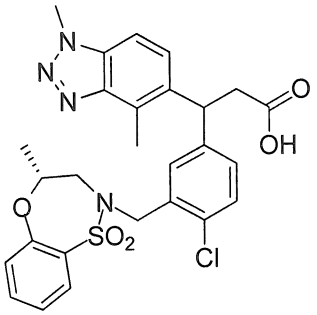


Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (60mg, 0,107mmol) được hòa tan trong THF (1ml) và nước (0,200ml) sau đó bổ sung LiOH (25,5mg, 1,066mmol). Hỗn hợp thu được được

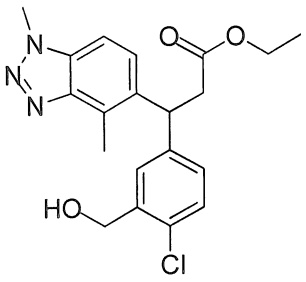
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 20mg (35%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 534,9 $(M+H)^+$, 0,68 (thời gian lưu).

Ví dụ 72

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



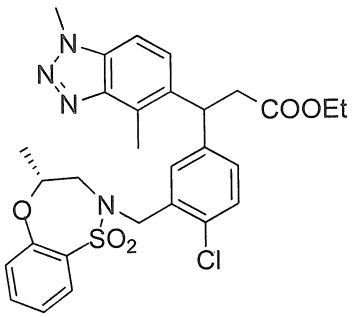
Etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (33,8mg, 0,061mmol) vào huyền phù chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (300mg, 1,223mmol),(2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (657mg, 2,446mmol) Et_3N (0,707ml, 5,10mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 95°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 lần), nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ

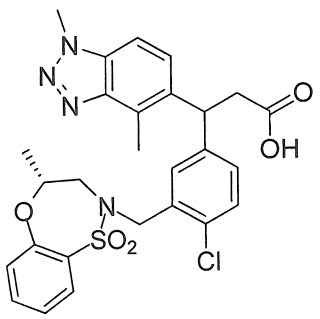
dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) bằng Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 70% trong 35 phút. LC-MS *m/z* 388,0 $(M+H)^+$, 0,92 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (125mg, 0,619mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (80mg, 0,206mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (66,0mg, 0,309mmol), và ADDP (156mg, 0,619mmol) trong THF (3ml) ở 0°C.Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm tributylphosphin (125mg, 0,619mmol) và ADDP (156mg, 0,619mmol), và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 55mg (45,7%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 583,3 $(M+H)^+$, 1,21 (thời gian lưu).

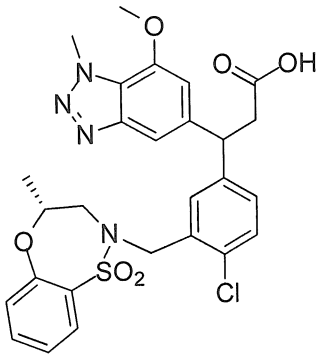
Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



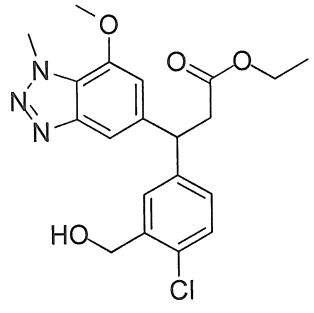
Etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55mg, 0,094mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,400ml), sau đó bổ sung LiOH (22,59mg, 0,943mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 32mg (61,1%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 555,0 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 73

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



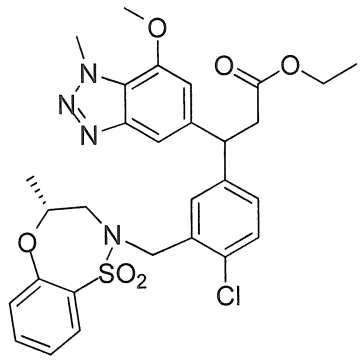
Etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung (2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (370mg, 1,378mmol), Et_3N (116mg, 1,148mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (21,17mg, 0,038mmol) vào (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat

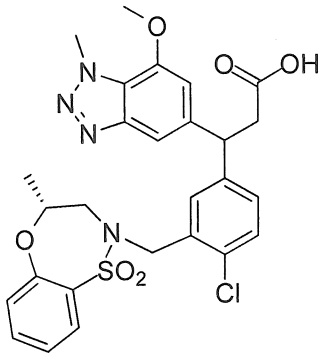
(200mg, 0,765mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 120mg (38,8%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 404,1 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,073ml, 0,297mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (120mg, 0,297mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (63,4mg, 0,297mmol) và ADDP (75,0mg, 0,297mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm tributylphosphin (0,073ml, 0,297mmol) và ADDP (75,0mg, 0,297mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 45mg (25,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 599,4 $(M+H)^+$, 1,24 (thời gian lưu).

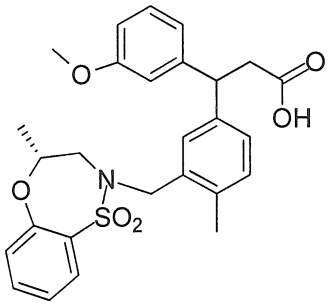
Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



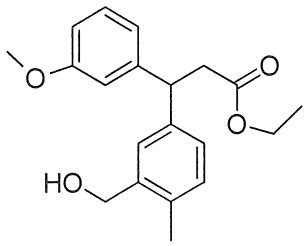
Etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (45mg, 0,075mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,400ml) sau đó bổ sung LiOH (17,99mg, 0,751mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 28mg (65,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 571,2 $(M+H)^+$, 1,07 (thời gian lưu).

Ví dụ 74

Axit 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

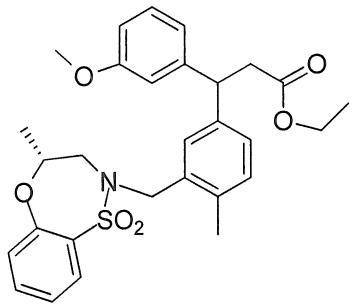


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (362mg, 2,182mmol), Et_3N (221mg, 2,182mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (40,2mg, 0,073mmol) vào (E)-etyl 3-(3-metoxyphenyl)acrylat (300mg, 1,455mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 350mg (73,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 311,1 $(M+H)^+$, 1,03 (thời gian lưu).

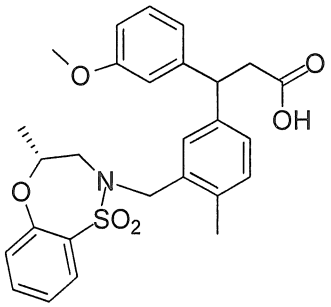
etyl 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,150ml, 0,609mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoat (100mg, 0,305mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (78mg, 0,365mmol) và ADDP (154mg, 0,609mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ

20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 130mg (82%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 524,3 $(M+H)^+$, 1,27 (thời gian lưu).

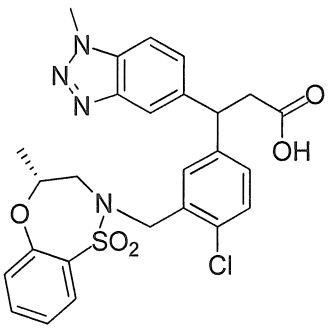
Axit 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



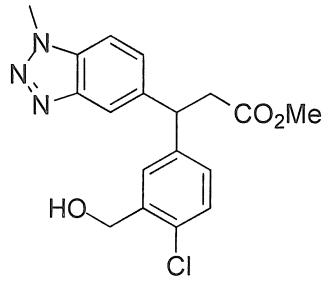
Etyl 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (130mg, 0,248mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,400ml) sau đó bổ sung LiOH (49,5mg, 2,069mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 70mg (68,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 496,0 $(M+H)^+$, 1,12 (thời gian lưu).

Ví dụ 75

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

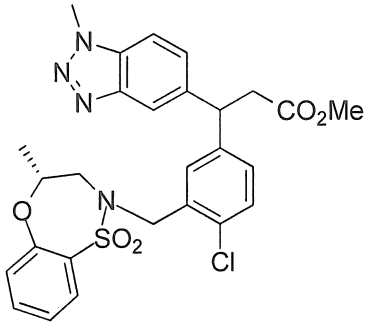


Metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



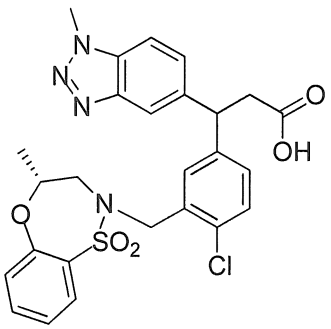
Metyl dietylphosphonoaxetat (0,125ml, 0,683mmol) trong THF (2,500ml) được bổ sung KOtBu (77mg, 0,683mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi bổ sung1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (100mg, 0,620mmol) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (15ml), chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được chất trung gian mong muốn (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat ở dạng chất rắn mầu cam nhạt. Bổ sung 1,4-dioxan (4,50ml) và nước (1,5ml), sau đó (2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (333mg, 1,241mmol), TEA (0,259ml, 1,861mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,16mg, 0,031mmol) vào chất trung gian này. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 88mg (39,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 360,0 $(M+H)^+$, 0,83 (thời gian lưu).

Metyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (99mg, 0,489mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (88mg, 0,245mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (62,6mg, 0,293mmol) và ADDP (123mg, 0,489mmol) trong THF ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 55mg (40,5%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 555,2 $(M+H)^+$, 1,13 (thời gian lưu).

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

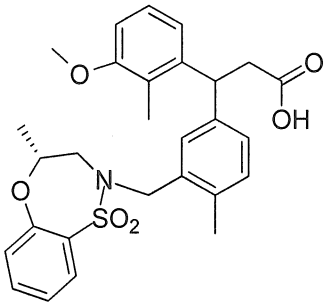


Metyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (55mg, 0,099mmol) được hòa tan trongTHF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (19,78mg, 0,826mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ

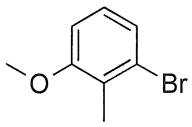
trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 38mg (85%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

Ví dụ 76

Axit 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

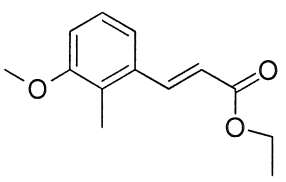


1-brom-3-metoxy-2-metylbenzen



Bổ sung kali cacbonat (1108mg, 8,02mmol) vào 3-brom-2-metylphenol (500mg, 2,67mmol) trong DMF (10ml) và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung MeI (0,836ml, 13,37mmol) và để hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng được rửa bằng nước (30ml), chiết bằng EtOAc (20ml + 3x 20ml) và cô để thu được 450mg (80%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 305,9 $(M+H)^+$, 1,09 (thời gian lưu).

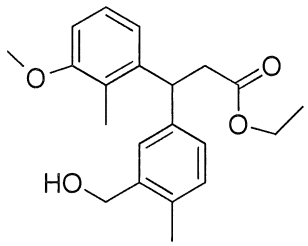
(E)-etyl 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (2564mg, 25,6mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,68ml, 15,37mmol), tri-o-tolylphosphin (312mg, 1,025mmol), $Pd(OAc)_2$

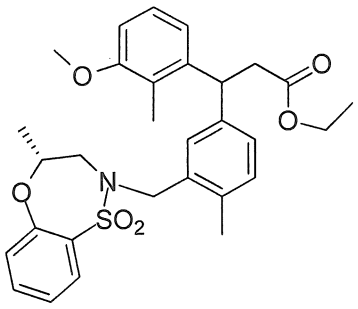
(115mg, 0,512mmol) vào dung dịch chứa 1-brom-3-metoxy-2-metylbenzen (515mg, 2,56mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng với mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) bằng Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 50% trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được 450mg (80%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 220,9 $(M+H)^+$, 1,11 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxy-2-metylphenyl)propanoat



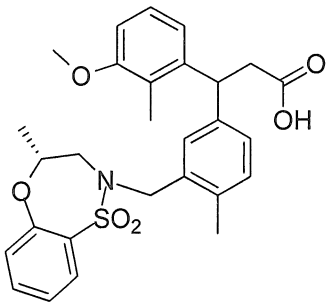
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (226mg, 1,362mmol), Et_3N (138mg, 1,362mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (22,39mg, 0,045mmol) vào (E)-etyl 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)acrylat (200mg, 0,908mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 190mg (61,1%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 321,0 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu).

etyl 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,086ml, 0,350mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxy-2-metylphenyl)propanoat (60mg, 0,175mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,8mg, 0,210mmol) và ADDP (88mg, 0,350mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 45mg (47,8%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 538,3 $(M+H)^+$, 1,40 (thời gian lưu).

Axit 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

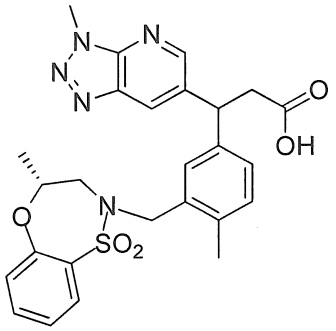


Etyl 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (45mg, 0,084mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (1,670mg, 0,070mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút

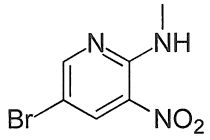
với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 22mg (61%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 510,0 $(M+H)^+$, 1,19 (thời gian lưu).

Ví dụ 77

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoic

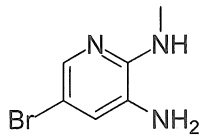


5-brom-N-metyl-3-nitropyridin-2-amin



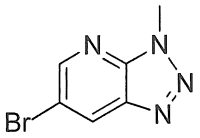
Bổ sung NaH (0,605g, 15,14mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-nitropyridin-2-amin (3g, 13,76mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Sau 30 phút, bổ sung MeI (0,946ml, 15,14mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút sau thời gian bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần bằng EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% Hexan đến 80% EtOAc trong 35 phút) để thu được 1,5g (47%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 231,8, 233,8 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

5-brom-N2-metylpyridin-2,3-diamin,



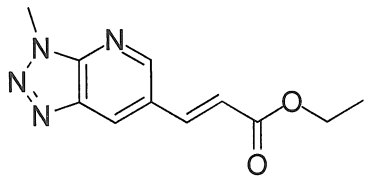
Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (3112mg, 13,79mmol) dung dịch chứa 5-brom-N-metyl-3-nitropyridin-2-amin (800mg, 3,45mmol) trong EtOH (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 80°C. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH=7 sau đó được chiết bằng EtOAc (2 lần), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô để thu được 720mg (103%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 202,1, 203,9 $(M+H)^+$, 0,33 (thời gian lưu).

6-brom-3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin



Bổ sung $NaNO_2$ (246mg, 3,56mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-N2-metylpyridin-2,3-diamin (720mg, 3,56mmol) trong H_2SO_4 (1,90 µL, 35,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau thời gian bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô để thu được 694mg (91%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 212,8, 214,8 $(M+H)^+$, 0,66 (thời gian lưu).

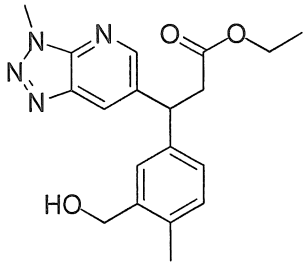
(E)-etyl 3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (940mg, 9,39mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (728mg, 5,63mmol),tri-o-tolylphosphin (114mg, 0,376mmol), $Pd(OAc)_2$ (42,2mg, 0,188mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (200mg, 0,939mmol) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng có mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 50% trong 35 phút. Các

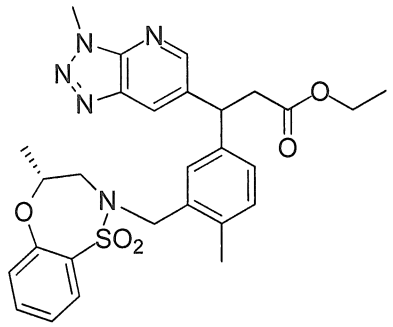
phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được 195mg (89%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 233,0 $(M+H)^+$, 0,78 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (257mg, 1,550mmol), Et_3N (131mg, 1,292mmol) and$[RhCl(cod)]_2$ (21,23mg, 0,043mmol) vào (E)-etyl 3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)acrylat (200mg, 0,861mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 137mg (44,9%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 355,1 $(M+H)^+$, 0,82 (thời gian lưu).

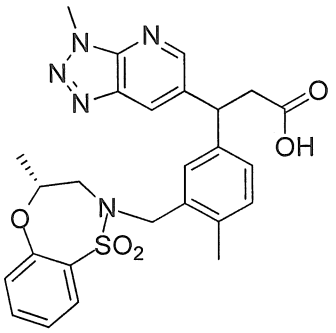
Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,111ml, 0,451mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoat (80mg, 0,226mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (57,8mg, 0,271mmol) và ADDP (114mg, 0,451mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 90mg (72%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 1,11 (thời gian lưu).

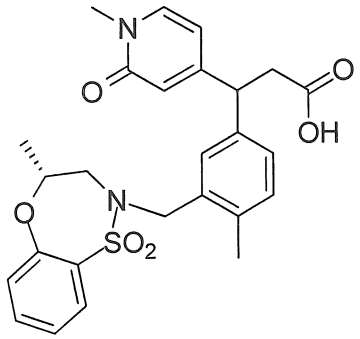
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoic



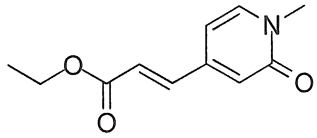
Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoat (90mg, 0,164mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (3,27mg, 0,136mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 50mg (70%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 522,1 $(M+H)^+$, 0,96 (thời gian lưu).

Ví dụ 78

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

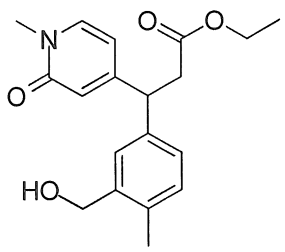


(E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat



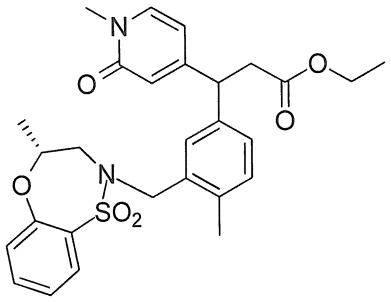
Bổ sung etyl acrylat (1182mg, 11,81mmol), tri-o-tolylphosphin (180mg, 0,590mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1017mg, 7,87mmol) và $Pd(OAc)_2$ (66,3mg, 0,295mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-metylpyridin-2(1H)-on (370mg, 1,968mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/ CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 334mg (82%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,67 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



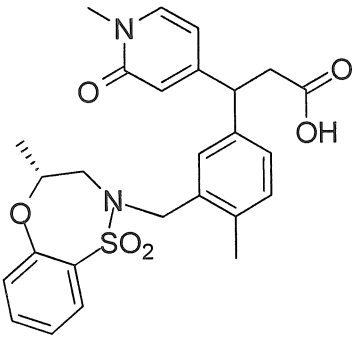
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (202mg, 1,216mmol), Et_3N (103mg, 1,013mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (16,66mg, 0,034mmol) vào (E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (140mg, 0,676mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) trong DCM (90%))/DCM over 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 120mg (53,9%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,73 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (73,7mg, 0,364mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (60mg, 0,182mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (46,6mg, 0,219mmol) và ADDP (92mg, 0,364mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 15mg (15%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

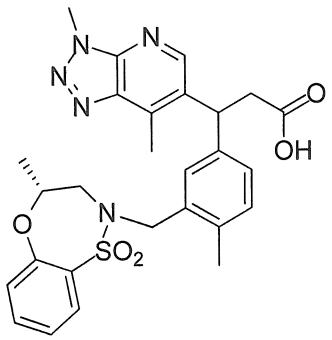
Bổ sung 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



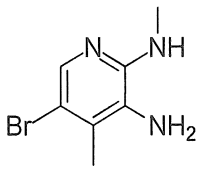
Etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (80mg, 0,152mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (36,5mg, 1,525mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 5mg (7%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 497,3 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 79

Axit 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

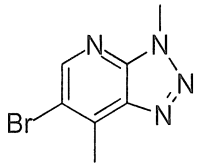


5-brom-N2,4-dimetylpyridin-2,3-diamin



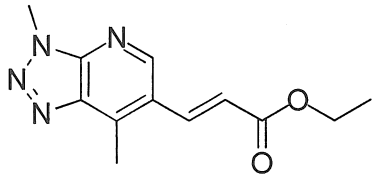
Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (3668mg, 16,26mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-N,4-dimetyl-3-nitropyridin-2-amin (1000mg, 4,06mmol) trong EtOH (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa vào độ pH=7, sau đó nó được chiết bằng EtOAc (3x40ml), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô để thu được 720mg (82%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 216,0, 218,0 $(M+H)^+$, 0,54 (thời gian lưu).

6-brom-3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin



Bổ sung $NaNO_2$ (230mg, 3,33mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-N2,4-dimetylpyridin-2,3-diamin (720mg, 3,33mmol) trong H_2SO_4 (1,78 µL, 33,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau thời gian bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô để thu được 750mg (99%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 227,0, 229,0 $(M+H)^+$, 0,75 (thời gian lưu).

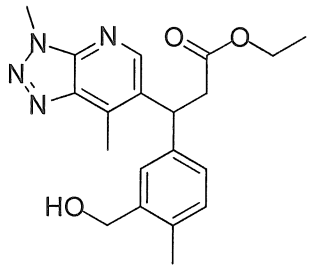
(E)-etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (882mg, 8,81mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (683mg, 5,28mmol), tri-o-tolylphosphin (107mg, 0,352mmol), $Pd(OAc)_2$ (39,6mg, 0,176mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (200mg, 0,881mmol) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng

được gia nhiệt trong lò vi sóng có mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 50% trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được 140mg (65%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 247,0 $(M+H)^+$, 0,79 (thời gian lưu).

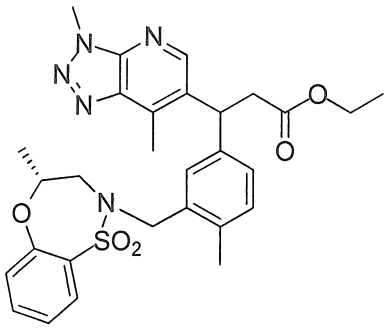
Etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (170mg, 1,023mmol), Et_3N (86mg, 0,853mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (14,02mg, 0,028mmol) vào (E)-etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)acrylat (140mg, 0,568mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) trong DCM (90%))/DCM trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 70mg (33%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

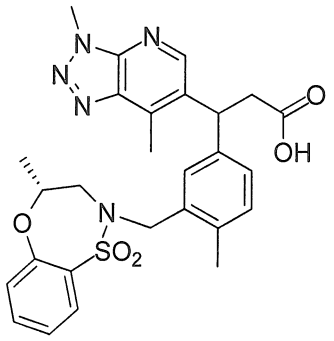
LC-MS *m/z* 369,1 $(M+H)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,094ml, 0,380mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (70mg, 0,190mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (48,6mg, 0,228mmol) và ADDP (96mg, 0,380mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 80mg (74%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 564,3 $(M+H)^+$, 1,13 (thời gian lưu).

axit 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

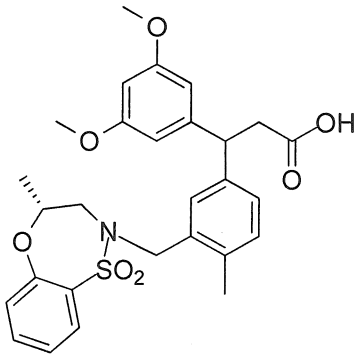


Etyl 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (80mg, 0,142mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (34,0mg, 1,419mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng

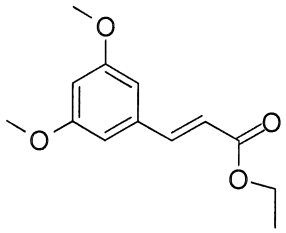
thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 7mg (10%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 535,9,3 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

Ví dụ 80

Axit 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



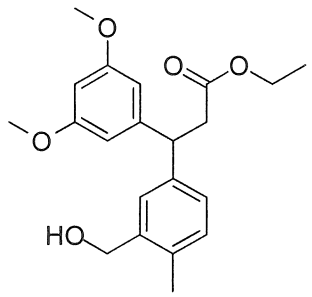
(E)-etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (1845mg, 18,43mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,926ml, 11,06mmol), tri-o-tolylphosphin (224mg, 0,737mmol), $Pd(OAc)_2$ (83mg, 0,369mmol) vào dung dịch chứa 1-brom-3,5-dimetoxybenzen (400mg, 1,843mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ trong. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng dưới mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 50% trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn

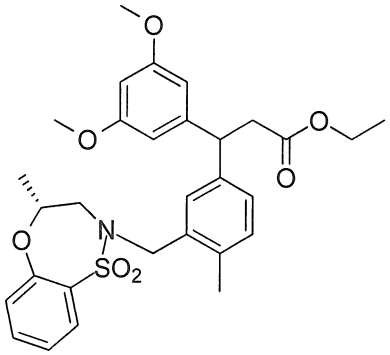
được cô dưới áp suất giảm để thu được 390mg (90%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 237,0 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (253mg, 1,524mmol), Et_3N (128mg, 1,270mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (20,87mg, 0,042mmol) vào (E)-etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)acrylat (200mg, 0,847mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% (MeOH (7%): NH4OH (3%) trong DCM (90%))/DCM trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 90mg (30%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 341,1 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

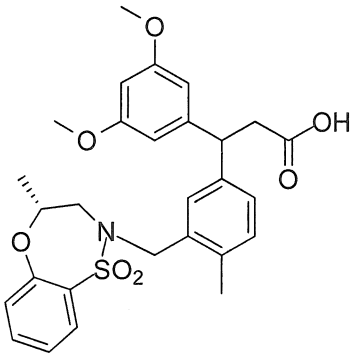
Etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,124ml, 0,502mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (90mg, 0,251mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (80mg, 0,377mmol) và ADDP (127mg, 0,502mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ

bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 109mg (78%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 554,3 $(M+H)^+$, 1,30 (thời gian lưu).

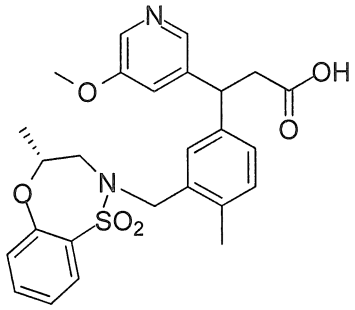
Axit 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



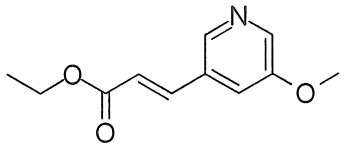
Etyl 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (109mg, 0,197mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó được xử lý bằng LiOH (47,1mg, 1,969mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 53mg (52%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 526,3 $(M+H)^+$, 1,11 (thời gian lưu).

Ví dụ 81

Axit 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

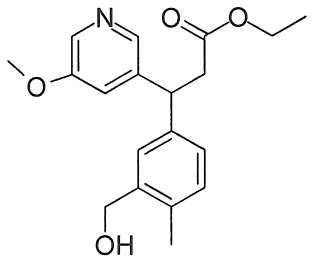


(E)-etyl 3-(5-metoxypyridin-3-yl)acrylat



Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1375mg, 10,64mmol), tri-o-tolylphosphin (243mg, 0,798mmol), và $Pd(OAc)_2$ (90mg, 0,399mmol) vào dung dịch chứa 3-brom-5-metoxypyridin (500mg, 2,66mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/ CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 450mg (82%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,64 (thời gian lưu).

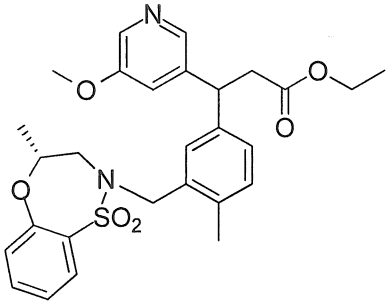
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(5-metoxypyridin-3-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (144mg, 0,869mmol), Et_3N (220mg, 2,172mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (35,7mg, 0,072mmol) vào huyền phù chứa (E)-etyl 3-(5-metoxypyridin-3-yl)acrylat (150mg, 0,724mmol) ở nhiệt độ trong phòng

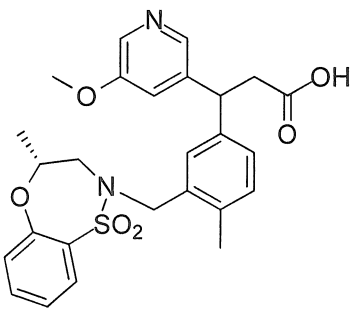
trong 1,4-dioxan (1ml) và nước (1,000ml). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 95°C trong 1 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và sau đó tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% Hexan s đến 80% EtOAc trong 35 phút) để thu được 130mg (54,5%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,67 (thời gian lưu).

Etyl 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,105ml, 0,425mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(5-metoxypyridin-3-yl)propanoat (70mg, 0,213mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (68,0mg, 0,319mmol) và ADDP (107mg, 0,425mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 80mg (72%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 525,3 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

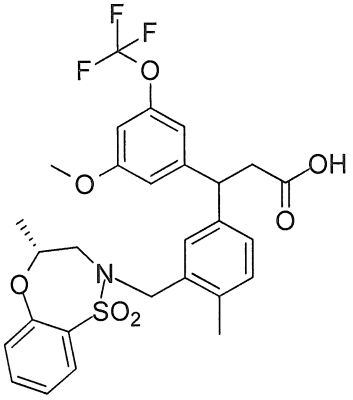
Axit 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



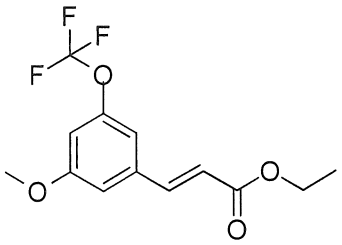
Etyl 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (109mg, 0,208mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (49,8mg, 2,078mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 37mg (40%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 497,2 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Ví dụ 82

Axit 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



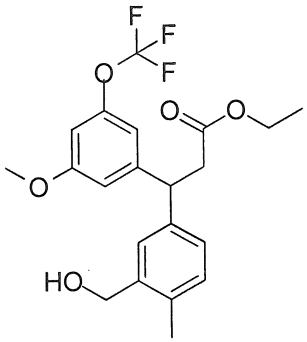
(E)-etyl-3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (1108mg, 11,07mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (858mg, 6,64mmol), tri-o-tolylphosphin (135mg, 0,443mmol), $Pd(OAc)_2$ (49,7mg, 0,221mmol) vào dung dịch chứa 1-brom-3-metoxy-5-(triflometoxy)benzen (300mg, 1,107mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng có mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai

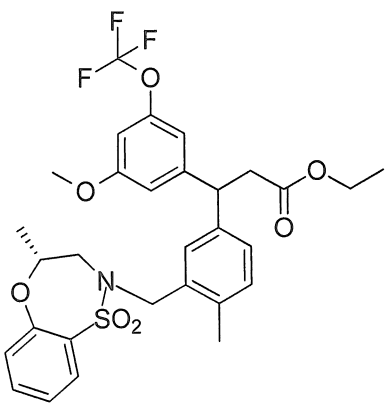
lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 0% EtOAc/hexan đến 50% trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được 215mg (67%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 291,1 $(M+H)^+$, 1,20 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)propanoat



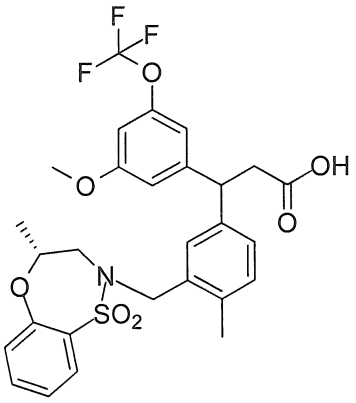
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (118mg, 0,713mmol), Et_3N (60,1mg, 0,594mmol) $[RhCl(cod)]_2$ (9,77mg, 0,020mmol) vào (E)-etyl 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)acrylat (115mg, 0,396mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 120mg (73%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 395,1$(M+H)^+$, 1,16 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,060ml, 0,242mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)propanoat (50mg, 0,121mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (31,0mg, 0,145mmol) và ADDP (61,2mg, 0,242mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 40mg (55%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 608,3 $(M+H)^+$, 1,42 (thời gian lưu).

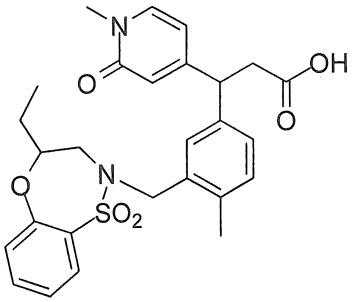
Axit 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



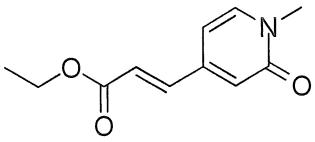
Etyl 3-(3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (40mg, 0,066mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (15,76mg, 0,658mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 17mg (44%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 580,2 $(M+H)^+$, 1,25 (thời gian lưu).

Ví dụ 83

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic

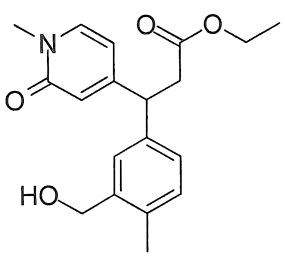


(E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (3195mg, 31,9mmol), tri-o-tolylphosphin (486mg, 1,596mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2750mg, 21,27mmol) và $Pd(OAc)_2$ (179mg, 0,798mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-metylpyridin-2(1H)-on (1000mg, 5,32mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/ CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 334mg (77%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 207,9 $(M+H)^+$, 0,67 (thời gian lưu).

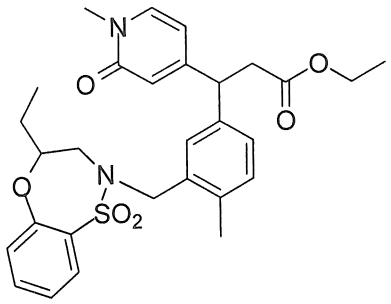
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (836mg, 5,04mmol), Et_3N (425mg, 4,20mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (69,0mg, 0,140mmol) vào (E)-etyl 3-(1-

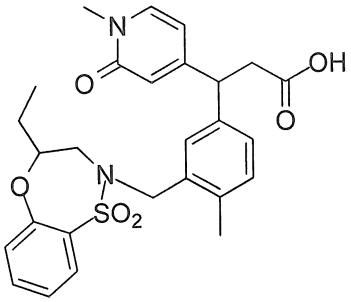
metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (580mg, 2,80mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 500mg (54%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (98mg, 0,486mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (80mg, 0,243mmol), 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (66,2mg, 0,291mmol) và ADDP (123mg, 0,486mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 90mg (69%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 539,3 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

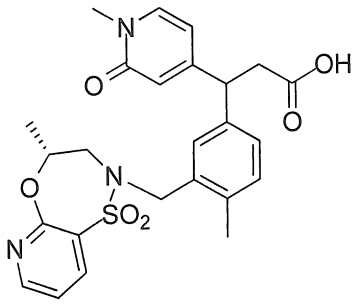
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic



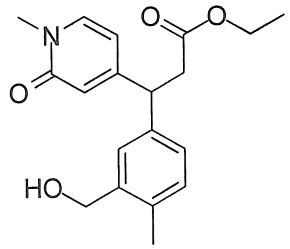
Etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (150mg, 0,278mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (66,7mg, 2,78mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 45mg (32%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 511,2 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 84

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

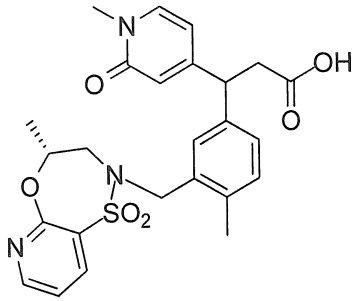


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (836mg, 5,04mmol), Et_3N (425mg, 4,20mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (69,0mg, 0,140mmol) vào (E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (580mg, 2,80mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 500mg (54%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

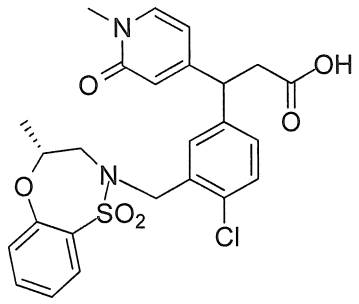


Bổ sung tributylphosphin (98mg, 0,486mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (80mg, 0,243mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (62,4mg, 0,291mmol) và ADDP (123mg, 0,486mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 190mg etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat thô. Etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (150mg, 0,285mmol)

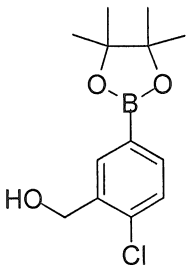
được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (68,3mg, 2,85mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 42mg (30%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 498,2 $(M+H)^+$, 0,73 (thời gian lưu).

Ví dụ 85

Axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic



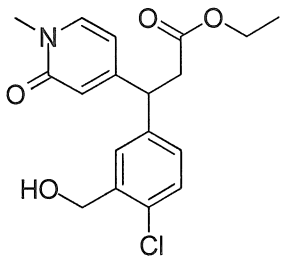
(2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



Huyền phù chứa (5-brom-2-clophenyl)metanol (700mg, 3,16mmol),kali axetat (1179mg, 12,01mmol)) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-oxtametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (963mg, 3,79mmol) được khử khí bằng dòng nitơ trong ~ 10 phút sau thời gian bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (133mg, 0,190mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C trong 30 phút trong lò vi sóng có công suất cao. Sau thời gian này, huyền phù được làm lạnh và được lọc qua xelit sử dụng EtOAc để rửa xelit. Dung dịch có mầu đen được rửa bằng nước (nhẹ nhàng 4 lần), nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (12g, tải rắn) sử

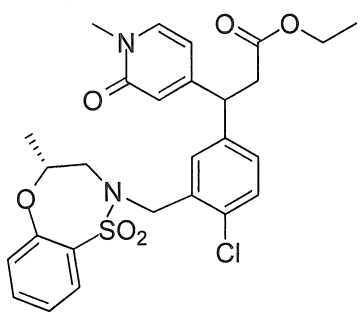
dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAC/hexan trong 40 phút nm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 350mg (41%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 251,0 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung (2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (350mg, 1,303mmol), Et_3N (110mg, 1,086mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,85mg, 0,036mmol) vào (E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (150mg, 0,724mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 162mg (64%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 350,1$(M+H)^+$, 0,74 (thời gian lưu).

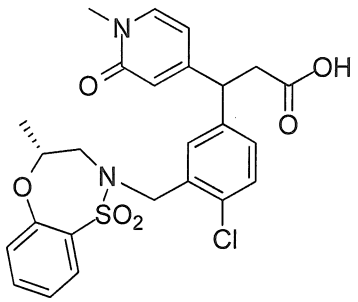
Etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,114ml, 0,463mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat

(162mg, 0,463mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (178mg, 0,834mmol) và ADDP (117mg, 0,463mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm 2 đương lượng tributylphosphin và ADDP vào và tiếp tục để phản ứng diễn ra trong một tuần. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 150mg (60%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 545,2 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

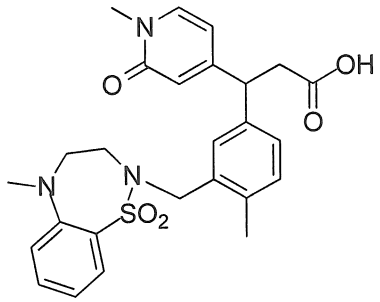
axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic



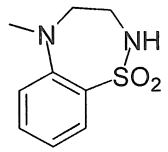
Etyl 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (150mg, 0,275mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (65,9mg, 2,75mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 74mg (52%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 517,1 $(M+H)^+$, 0,90 (thời gian lưu).

Ví dụ 86

Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

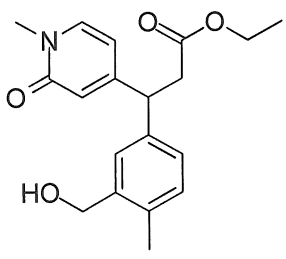


5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (836mg, 5,04mmol), Et_3N (425mg, 4,20mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (69,0mg, 0,140mmol) vào (E)-etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (580mg, 2,80mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô. Sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 500mg (54%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 330,1 $(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

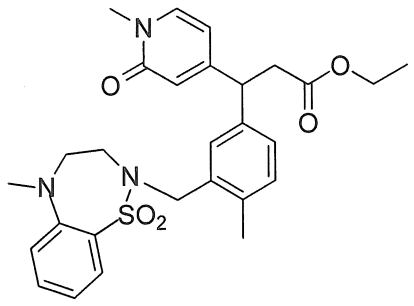
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic axit (836mg, 5,04mmol), Et_3N (425mg, 4,20mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (69,0mg, 0,140mmol) vào (E)-etyl 3-(1-

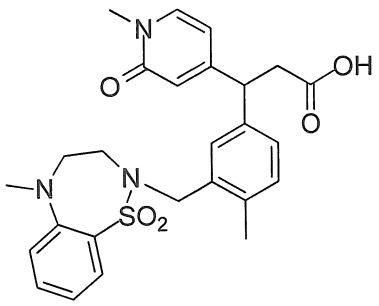
metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (580mg, 2,80mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 500mg (54%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 330,1,1$(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (98mg, 0,486mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (80mg, 0,243mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (61,9mg, 0,291mmol) và ADDP (123mg, 0,486mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm 2 đương lượng tributylphosphin và ADDP vào và để phản ứng xảy ra trong một tuần. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 80mg (63%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 524,3 $(M+H)^+$, 0,98 (thời gian lưu).

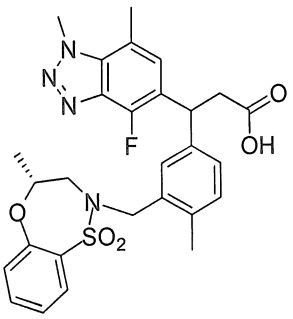
Axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



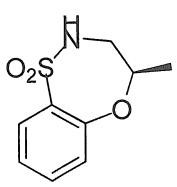
Etyl 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (80mg, 0,153mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (36,6mg, 1,528mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 37mg (49%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 496,3 $(M+H)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Ví dụ 87

Axit 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

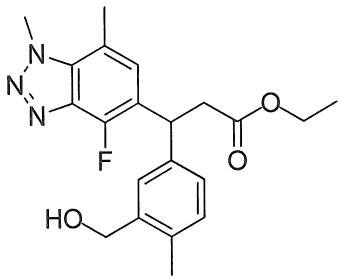


(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



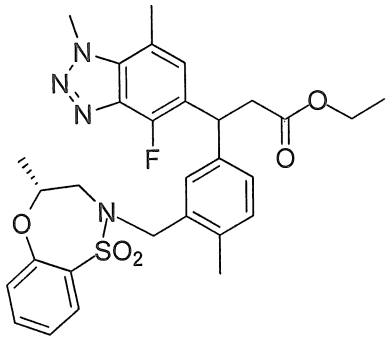
Bổ sung K_2CO_3 (3551mg, 25,7mmol) và sau đó bổ sung từ từ 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (3,40ml, 25,7mmol) vào (R)-1-aminopropan-2-ol (2,023ml, 25,7mmol) trong THF (40ml) và nước (10,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), chiết bằng EtOAc (20 + 2*10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, và cô để thu được 6750mg (R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit thô. Bổ sung KOt-Bu (3223mg, 28,7mmol) vào (R)-2-flo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (4,56ml, 28,7mmol) trong DMSO (16ml), sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (50ml), axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~7, chiết bằng EtOAc (3 x 60ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô để thu được 4700mg (60%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 216,0 $(M+H)^+$, 0,57 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



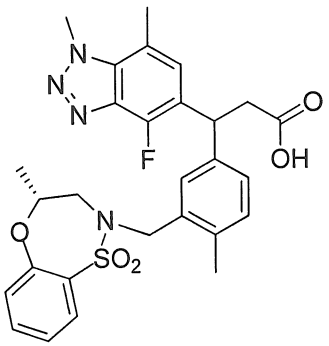
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (227mg, 1,367mmol), Et_3N (0,159ml, 1,140mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (18,73mg, 0,038mmol) vào (E)-etyl 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (200mg, 0,760mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 146mg (50%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 386,3$(M+H)^+$, 0,96 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,187ml, 0,758mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (146mg, 0,379mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (242mg, 1,136mmol) và ADDP (191mg, 0,758mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho têm 2 đương lượng tributylphosphin và ADDP vào và để phản ứng xảy ra trong một tuần. Kiểm tra LCMS sau 50 giờ.Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 139mg (63%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 581,4 $(M+H)^+$, 1,21 (thời gian lưu).

Axit 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

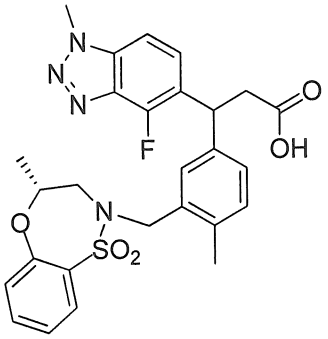


Etyl 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (139mg, 0,239mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (57,3mg, 2,394mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng

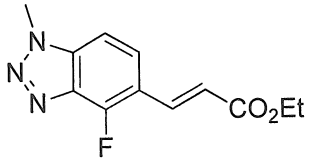
thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 37mg (49%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 553,3 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

Ví dụ 88

Axit 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

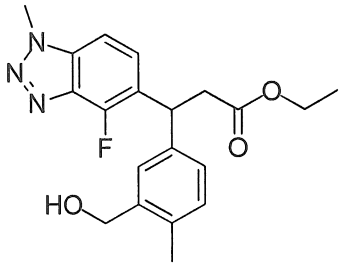


(E)-etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



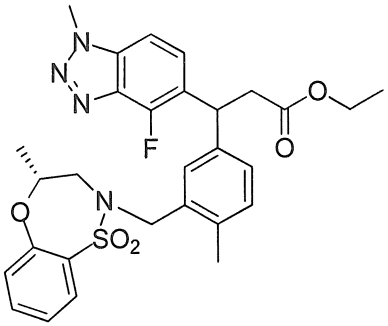
Bổ sung triphenylphosphin (178mg, 0,678mmol) và Et_3N (0,945ml, 6,78mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (780mg, 3,39mmol), 3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-ylium (672mg, 6,78mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (20ml), sau đó $Pd(OAc)_2$ (152mg, 0,678mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 120°C trong 3 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dầu ête:EtOAc=3:1) để thu được 400mg (46,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 250,0 $(M+H)^+$, 1,63 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (240mg, 1,444mmol), Et_3N (0,168ml, 1,204mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (19,78mg, 0,040mmol) vào (E)-etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (200mg, 0,802mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 173mg (58%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 372,2$(M+H)^+$, 0,86 (thời gian lưu).

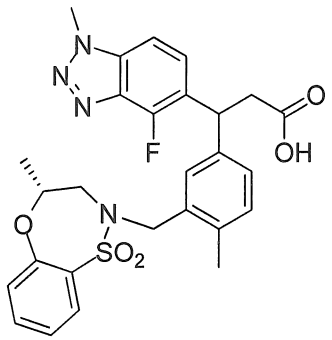
Etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,230ml, 0,932mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (173mg, 0,466mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (298mg, 1,397mmol) và ADDP (235mg, 0,932mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100%

trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 110mg (42%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 537,3$(M+H)^+$, 1,15 (thời gian lưu).

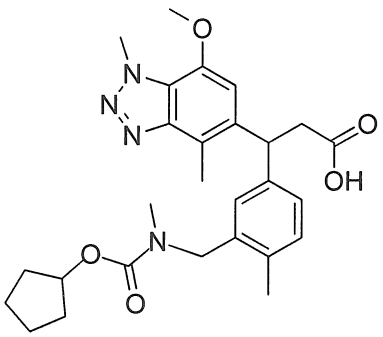
Axit 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



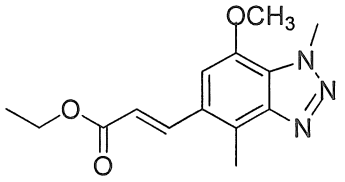
Etyl 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (110mg, 0,194mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (46,5mg, 1,941mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 37mg (49%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 553,3 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

Ví dụ 89

Axit 3-(3-((((xyclopentyloxy)cacbonyl)(metyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

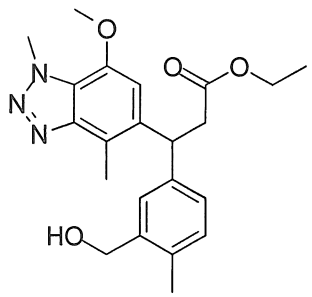


(E)-etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



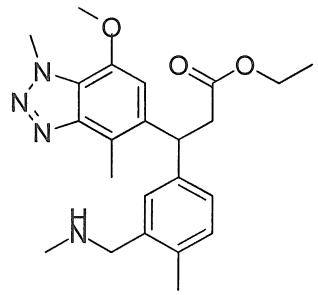
Bổ sung etyl acrylat (2346mg, 23,43mmol),tri-o-tolylphosphin (357mg, 1,171mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2019mg, 15,62mmol) và $Pd(OAc)_2$ (131mg, 0,586mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1000mg, 3,90mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 100% Hexan đến 80% EtOAc/Hexan trong 35 phút) để thu được 950mg (88%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 276,0 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



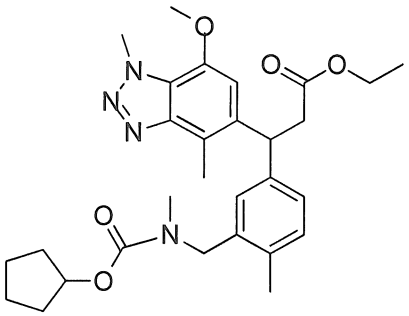
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (163mg, 0,981mmol), Et_3N (83mg, 0,817mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (13,43mg, 0,027mmol) vào (E)-etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (150mg, 0,545mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5,00ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô, sau đó sản phẩm được tinh chế trên cột silica (40g) sử dụng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút chạy gradien 0-30% EtOAc/hexan trong 30 phút, sau đó 30% đến 100% trong 20 phút để thu được 170mg (70%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 398,2$(M+H)^+$, 0,93 (thời gian lưu).

Etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((metylamino)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung thionyl clorua (0,096ml, 1,321mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (350mg, 0,881mmol) được hòa tan trong DCM (6ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Sau khi kiểm tra LC-MS, hỗn hợp được cho bay hơi bằng thiết bị bay hơi V10 trong chân không để thu được 326mg etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat thô. 1). Bổ sung metanamin (14,93mg, 0,481mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (249mg, 1,923mmol) vào etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat thô (200mg, 0,481mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và hỗn hợp được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng (120°C, 1 giờ, cao) sau đó, hỗn hợp được cho bay hơi bằng thiết bị bay hơi quay trong chân không, hòa tan trong DCM và tinh chế qua Combi flash để thu được 170mg (70%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 411,2$(M+H)^+$, 0,70 (thời gian lưu).

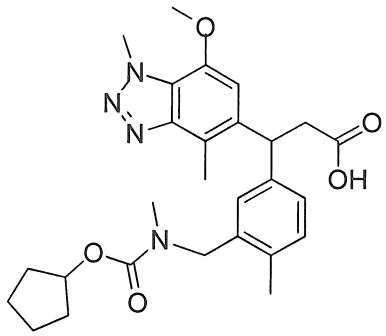
Etyl 3-(3-((((xyclopentyloxy)cacbonyl)(metyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa xyclopentyl cloformat (0,055ml, 0,438mmol) trong DCM (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((metylamino)metyl)phenyl)propanoat (90mg, 0,219mmol) và Et_3N (33,3mg, 0,329mmol) trong DCM (4ml), trong bồn nước đá. Dung dịch thu được được lấy ra từ bồn nước đá và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 52mg (60%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS m/z 523,4$(M+H)^+$, 1,26 (thời gian lưu).

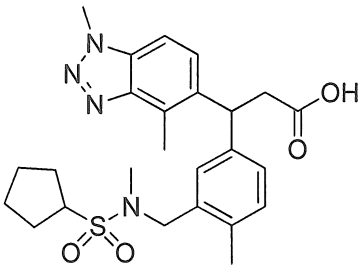
Axit 3-(3-((((xyclopentyloxy)cacbonyl)(metyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



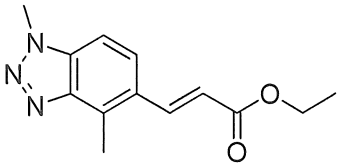
Etyl 3-(3-((((xyclopentyloxy)cacbonyl)(metyl)amino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (60mg, 0,115mmol) được hòa tan trong THF (2ml) và nước (0,4ml) sau đó bổ sung LiOH (27,5mg, 1,148mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút để thu được 10mg (17%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 495,3 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu).

Ví dụ 90

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclopentansulfonamido)metyl)phenyl)propanoic

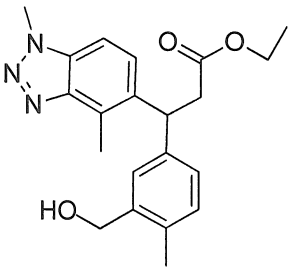


(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (3,11ml, 29,2mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,40ml, 19,46mmol), tri-o-tolylphosphin (444mg, 1,460mmol), tiếp theo là $Pd(OAc)_2$ (164mg, 0,730mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1100mg, 4,87mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng có mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (662mg, 2,70mmol, hiệu suất 55,5%) và mẻ ít tinh khiết hơn (481mg, 1,961mmol, hiệu suất 40,3%). LC-MS *m/z* 246,1 $(M+H)^+$, 0,85phút (thời gian lưu)

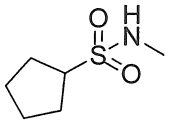
ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung Et_3N (2,046ml, 14,68mmol) vào huyền phù chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1200mg, 4,89mmol), axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (974mg, 5,87mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (271mg, 0,489mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền

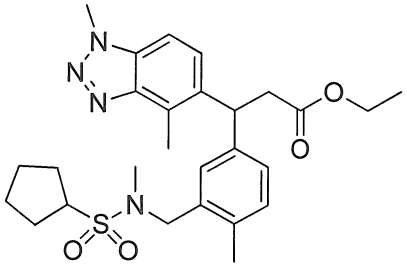
phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 60 phút ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1290mg, 3,51mmol, hiệu suất 71,8%) và mẻ ít tinh khiết hơn (453mg). LC-MS *m/z* 367,8 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu)

N-metylxyclopentansulfonamit



Bổ sung metylamin-2,0M THF (2,5ml, 5mmol) vào dung dịch chứa xyclopentansulfonyl clorua (0,3ml, 2,275mmol) trong DCM (5ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 20 giờ. Bổ sung DCM (2ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hòa tan một lần nữa trong DCM (4ml) và bổ sung 0,5ml Et_3N và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước (2ml) và hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (212mg, 1,299mmol, hiệu suất 57,1%). LC-MS *m/z* 163,9 $(M+H)^+$, 0,48 phút (thời gian lưu)

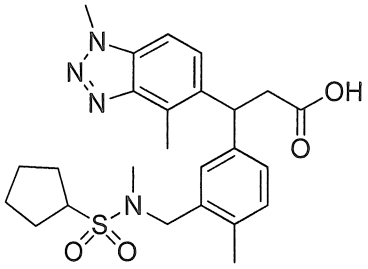
ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclo-pentansulfonamido)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,094ml, 0,381mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (70mg, 0,191mmol), N-metylxyclopentansulfonamit (31,1mg, 0,191mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (96mg, 0,381mmol) trong môi trường nitơ trong THF (3ml) được khuấy ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 40 phút, mà trong thời gian đó tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (34mg, 0,066mmol, hiệu suất 34,8%). LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,15 phút (thời gian lưu)

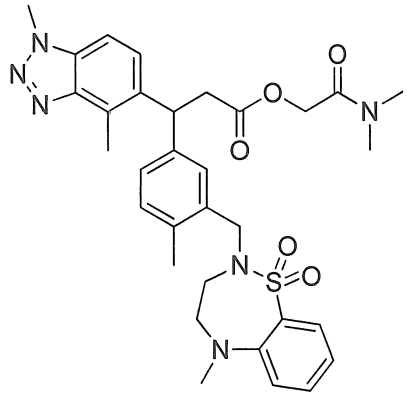
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclopentansulfonamido)metyl)phenyl)propanoic



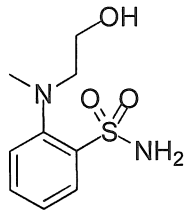
Bổ sung dung dịch LiOH 2M (0,332ml, 0,663mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclopentansulfonamido)metyl)phenyl)propanoat (34mg, 0,066mmol) trong MeOH (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ bình thường trong 30 phút ở 85°C. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH ~ 1 và sau đó chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện axit. Bổ sung 0,1ml dung dịch LiOH 2M và 1ml chứa MeOH vào sản phẩm thu được. Hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Bổ sung EtOAc và chiết để thu được lớp hữu cơ 1. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 1 với HCl 1N và sau đó chiết bằng EtOAc để thu được lớp hữu cơ 2. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (13mg, 0,027mmol, hiệu suất 40,4%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 485,3 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 91

2-(dimetylamino)-2-oxoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

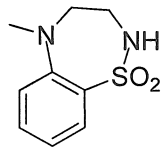


2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit



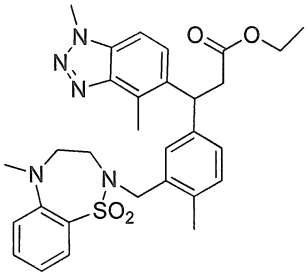
2-flobenzensulfonamit (1,80g, 10,28mmol) trong 2-(metylamino)etanol (8,25ml, 103mmol) được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (10ml), điều chỉnh độ pH đến ~5 bằng HCl 6N, chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,975g, 8,58mmol, hiệu suất 83%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 231,1 $(M+H)^+$, 0,55 phút (thời gian lưu).

5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit



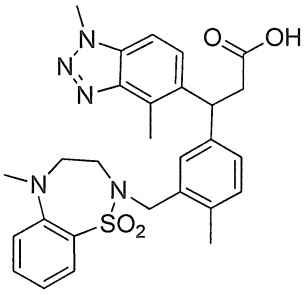
Bổ sung DIAD (2,001ml, 10,29mmol), PS-PPh_3 (4,29g, 12,86mmol) vào 2-((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)benzensulfonamit (1,975g, 8,58mmol) trong THF (100ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục. Chất này được nghiền thành bột bằng ête hai lần để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,04g, 4,90mmol, hiệu suất 57,1%) (27-A3) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 213,0 $(M+H)^+$, 0,56 phút (thời gian lưu).

ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,779ml, 3,16mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (580mg, 1,578mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (352mg, 1,657mmol), và 1,1'-(Azodicacbonyl)dipiperidin (797mg, 3,16mmol) trong THF (15ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (659mg, 1,173mmol, hiệu suất 74,3%) ở dạng dầu. LC-MS *m/z* 561,9 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu)

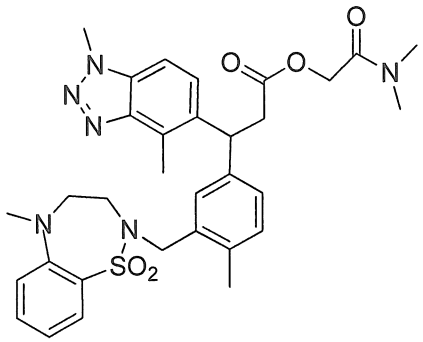
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung vài giọt THF vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (659mg, 1,173mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch LiOH 2M (5,87ml, 11,73mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 1 bằng HCl 1N. Không có chất rắn kết tủa ra khỏi dung dịch. Nó được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (652mg,

1,222mmol, hiệu suất 104%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 533,9 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

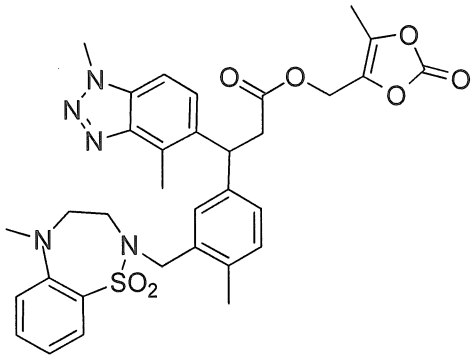
2-(dimetylamino)-2-oxoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung 2-brom-N,N-dimetylaxetamit (31,1mg, 0,187mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong axeton (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 50 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trong hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (35,35mg, 0,057mmol, hiệu suất 61,0%). LC-MS *m/z* 619,3 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu). ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 4,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 92

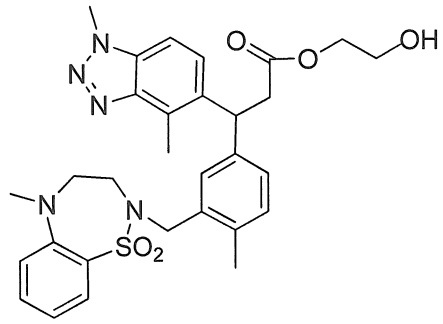
(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-on (33,4mg, 0,225mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (60mg, 0,112mmol) trong axeton (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 50 phút ở 100°C, 50 phút nữa ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (31mg, 0,048mmol, hiệu suất 42,7%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 646,4 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu) ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 3H), 7,34 - 7,03 (m, 5H), 4,94 - 4,75 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Ví dụ 93

2-hydroxyetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

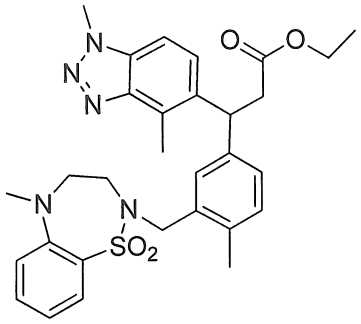


Bổ sung oxalyl diclorua (0,059ml, 0,412mmol), tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung etan-1,2-diol (64,0mg,

1,031mmol) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (36mg, 0,062mmol, hiệu suất 60,5%). LC-MS *m/z* 578,4 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,31 - 7,02 (m, 5H), 4,85(t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,46 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 94

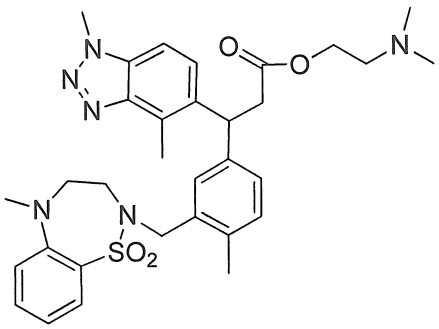
ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,067ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (43,3mg, 0,204mmol) và ADDP (68,7mg, 0,272mmol) trong THF (3ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung, loại bỏ bồn nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (31mg, 0,055mmol, hiệu suất 40,6%). LC-MS *m/z* 562,3 $(M+H)^+$, 1,18 phút (thời gian lưu) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 3H), 7,33 - 7,04 (m, 5H), 4,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,12 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).

Ví dụ 95

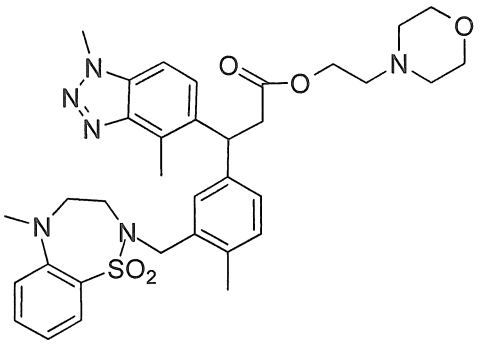
2-(dimetylamino)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung 2-(dimetylamino)etanol (0,104ml, 1,031mmol) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (31mg, 0,051mmol, hiệu suất 49,7%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 605,3 $(M+H)^+$, 0,88 phút (thời gian lưu) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,31 - 7,04 (m, 5H), 4,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (br. s., 2H), 3,17 (t, *J* = 8,5 Hz, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 5H), 2,03 (s, 6H).

Ví dụ 96

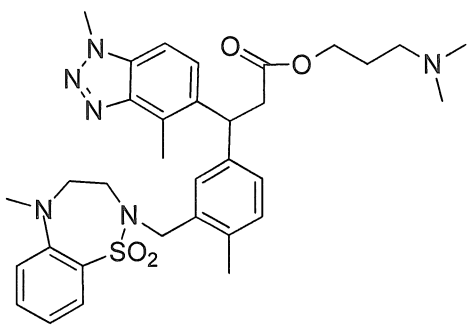
2-morpholinoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung 2-morpholinoetanol (13,52mg, 0,103mmol) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (32,9mg, 0,051mmol, hiệu suất 49,4%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 647,4 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 97

3-(dimetylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

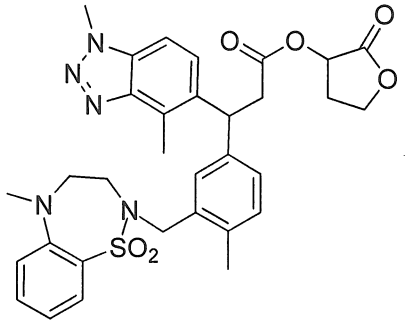


Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-

metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung 3-(dimetylamino)propan-1-ol (106mg, 1,031mmol) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (50,8mg, 0,082mmol, hiệu suất 80%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 619,5 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 98

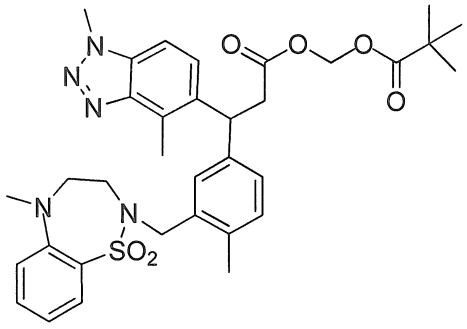
2-oxotetrahydrofuran-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung 3-bromodihydrofuran-2(3H)-on (0,026ml, 0,281mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (60mg, 0,112mmol) trong axeton (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 50 phút ở100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (50mg, 0,081mmol, hiệu suất 72,0%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 618,2 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,32 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 - 4,07 (m, 5H), 4,02 (s, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 4H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,94 - 1,78 (m, 1H).

Ví dụ 99

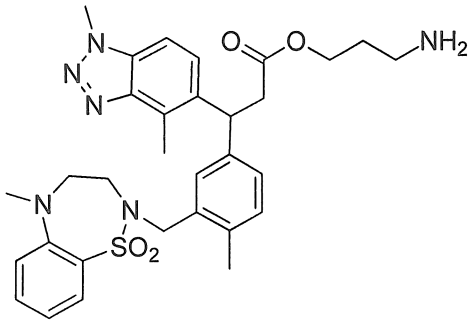
((3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoyl)oxy)metyl pivalat



Bổ sung clometyl pivalat (33,9mg, 0,225mmol) vào dung dịch chứa 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic axit (60mg, 0,112mmol) trong axeton (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao for 50 phút ở 100°C. Bổ sung clometyl pivalat (33,9mg, 0,225mmol) và Et_3N (0,047ml, 0,337mmol) gia nhiệt trong lò vi sóng trong 50 phút ở100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (35mg, 0,054mmol, hiệu suất 48,1%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 648,4 $(M+H)^+$, 1,24 phút (thời gian lưu) ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 4H), 3,19 (br. s., 2H), 2,99 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,92 (s, 9H).

Ví dụ 100

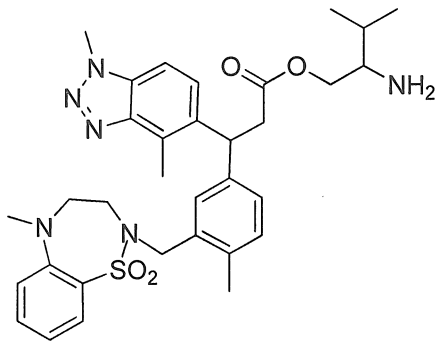
3-aminopropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl diclorua (0,059ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung tert-butyl (3-hydroxypropyl)carbamat (0,040ml, 0,412mmol) và khuấy trong 2 giờ. Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,129ml, 0,515mmol) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện axit để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (28mg, 0,040mmol, hiệu suất 38,5%) ở dạng chất rắn mầu hồng nhạt. LC-MS *m/z* 591,3 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu) ^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,47 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 4,84 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, 2H).

Ví dụ 101

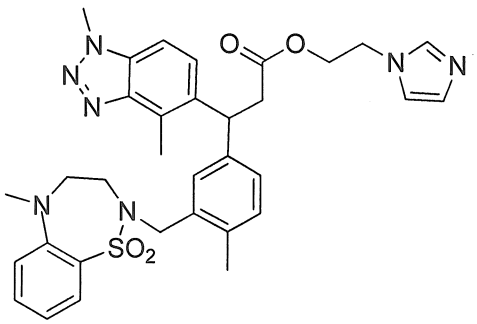
2-amino-3-metylbutyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl diclorua (0,064ml, 0,450mmol) và một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (60mg, 0,112mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung tert-butyl (1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)carbamat (68,6mg, 0,337mmol) và khuấy trong 2 giờ. Bổ sung 30mg tert-Butyl (1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)carbamat và khuấy trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (50mg, 0,068mmol, hiệu suất 60,7%) ở dạng chất rắn mầu hồng. LC-MS *m/z* 619,4 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 102

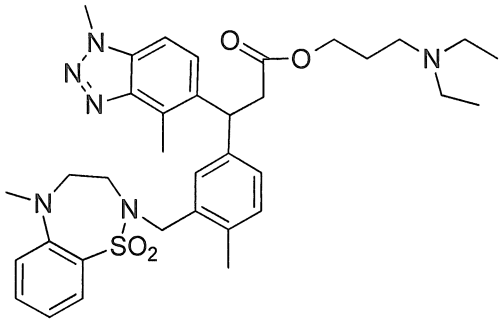
2-(1H-imidazol-1-yl)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung 1-(2-cloetyl)-1H-imidazol hydroclorua (31,3mg, 0,187mmol) và Et_3N (0,065ml, 0,468mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong axeton (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 2 giờ ở 100°C. Muối được lọc và chất lọc hòa tan một lần nữa trong DMF (1ml). Bổ sung 1-(2-cloetyl)-1H-imidazol hydroclorua (31,3mg, 0,187mmol) và Et_3N (0,065ml, 0,468mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 120°C. Chất rắn được lọc và chất lọc được cô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (31mg, 0,049mmol, hiệu suất 52,7%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 628,3 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu) ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,01 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,21 - 4,05 (m, 6H), 3,29 - 3,14 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 103

3-(dietylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

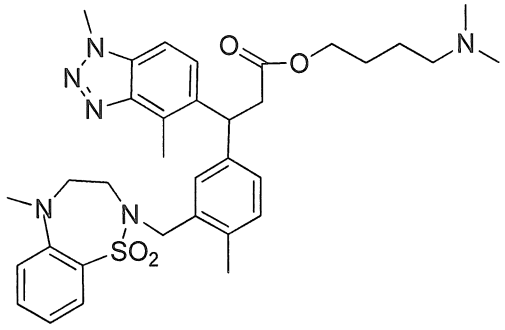


Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 3-(dietylamino)propan-1-ol (135mg, 1,031mmol) và khuấy trong 18 giờ. Bổ sung 1ml THF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ

và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (31,6mg, 0,049mmol, hiệu suất 47,4%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 647,4 $(M+H)^+$, 0,92Min (thời gian lưu).

Ví dụ 104

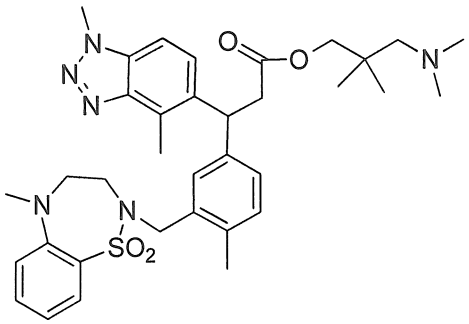
4-(dimetylamino)butyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 4-(dimetylamino)butan-1-ol (121mg, 1,031mmol) và khuấy trong 18 giờ. Bổ sung 1ml THF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (38,6mg, 0,061mmol, hiệu suất 59,2%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 633,5 $(M+H)^+$, 0,93 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 105

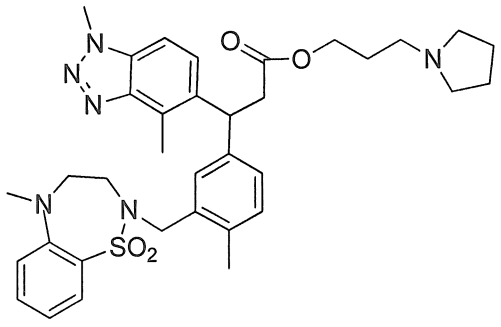
3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,033ml, 0,375mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropan-1-ol (123mg, 0,937mmol) và khuấy trong 20 giờ. Nó được gia nhiệt ở 50°C trong 17 giờ. Bổ sung 1ml THF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (11,8mg, 0,018mmol, hiệu suất 19,47%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 647,5 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 106

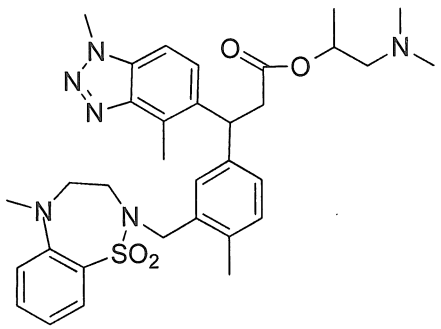
3-(PYROlidin-1-yl)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,036ml, 0,412mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic axit (55mg, 0,103mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. 3-(Pyrolidin-1-yl)propan-1-ol (12,11mg, 0,094mmol) và THF (1ml) được bổ sung vao và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (11,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 18,54%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 645,3 $(M+H)^+$, 0,93 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 107

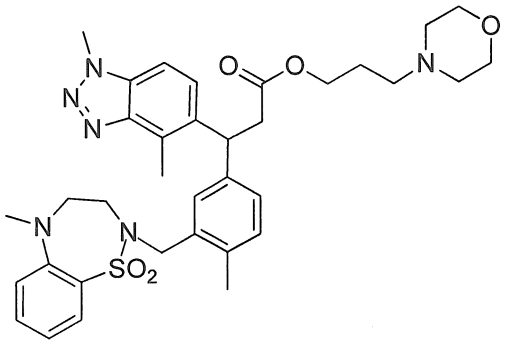
1-(dimetylamino)propan-2-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,033ml, 0,375mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 1-(dimetylamino)propan-2-ol (97mg, 0,937mmol) và khuấy trong 17 giờ. Bổ sung 1ml THF và gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ bình thường trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (14,9mg, 0,024mmol, hiệu suất 25,7%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 619,4 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 108

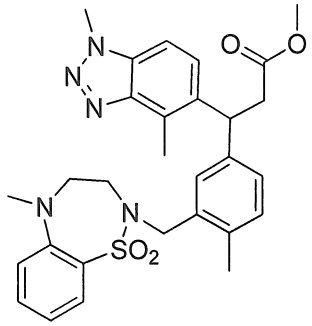
3-morpholinopropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung 4-(3-clopropyl)morpholin hydroclorua (37,5mg, 0,187mmol) và Et_3N (0,065ml, 0,468mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 120°C, 1 giờ ở 150°C. Phản ứng được lọc và chất lọc cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (27,5mg, 0,042mmol, hiệu suất 44,4%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 661,3 $(M+H)^+$, 0,92 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 109

Metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

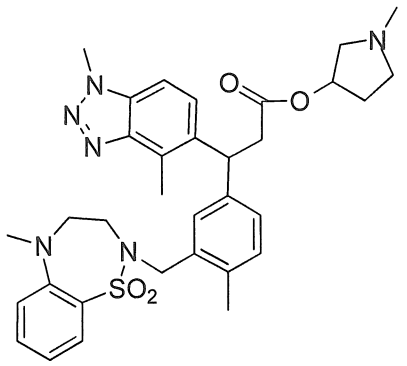


Hợp chất nêu tên ở đề mục thu được (7,8mg, 0,014mmol) từ quy trình tinh chế trong 2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-hydroxypropyl)-2-

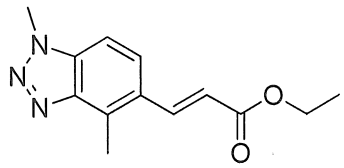
metylbenzyl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit. LC-MS: *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 1,11 phút. (thời gian lưu)

Ví dụ 110

Metylpyrolidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat

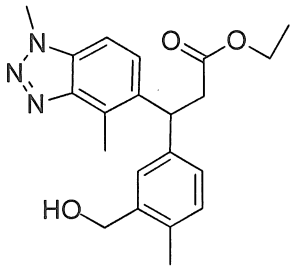


(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



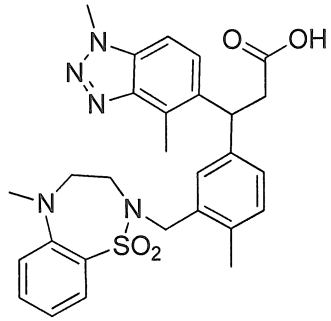
Bổ sung etyl acrylat (3,11ml, 29,2mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,40ml, 19,46mmol), tri-o-tolylphosphin (444mg, 1,460mmol), tiếp theo là $Pd(OAc)_2$ (164mg, 0,730mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1100mg, 4,87mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng dưới mức hấp phụ cao ở 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước (1 lần), và nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (450mg, 1,835mmol, hiệu suất 37,7%) và một mẻ không tinh khiết. Mẻ không tinh khiết được tán thành bột với ête để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (740mg, 3,02mmol, hiệu suất 62,0%) ở dạng chất rắn mầu vàng. LC-MS *m/z* 246,0 $(M+H)^+$, 0,88 phút (thời gian lưu).

ETYL 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung Et_3N (2,046ml, 14,68mmol) vào huyền phù chứa axit (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1200mg, 4,89mmol), (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (974mg, 5,87mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (241mg, 0,489mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 60 phút ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước hai lần, nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,04g, 2,83mmol, hiệu suất 57,9%) ở dạng dầu. LC-MS *m/z* 367,9 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

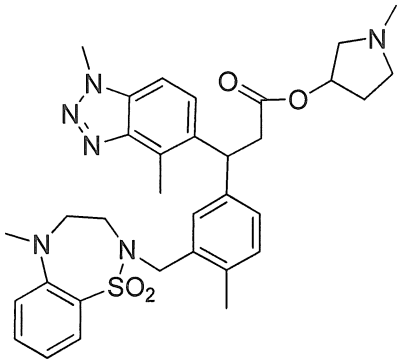
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (1,397ml, 5,66mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1040mg, 2,83mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (631mg, 2,97mmol), và 1,1'-(Azodicacbonyl)dipiperidin (1428mg, 5,66mmol) trong THF (10ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung dung dịch LiOH 2M (9,91ml, 19,81mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18

giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N, được pha loãng và chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được kết hợp và cô. Nó được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (818mg, 1,533mmol, hiệu suất 54,2%) ở dạng dầu và một mẻ ít tinh khiết hơn (401mg, 0,751mmol, hiệu suất 26,5%). LC-MS *m/z* 534,1 $(M+H)^+$, 0,98 phút (thời gian lưu).

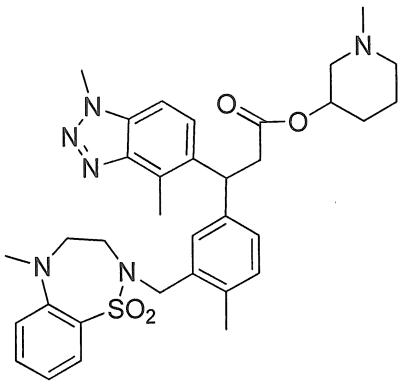
1-metylpyrolidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,033ml, 0,375mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) (N26428-95-A1) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 1-metylpyrolidin-3-ol (95mg, 0,937mmol) và khuấy trong 20 giờ. Bổ sung Oneml DMF và phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (12mg, 0,019mmol, hiệu suất 20,77%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 617,2 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 111

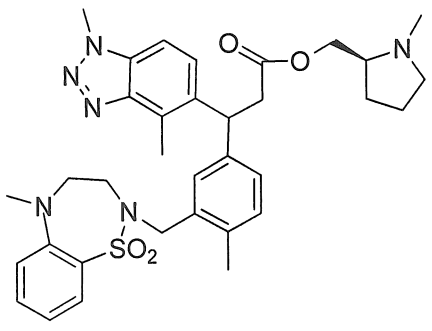
1-metylpiperidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,033ml, 0,375mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 1-metylpiperidin-3-ol (108mg, 0,937mmol) và khuấy trong 20 giờ. Bổ sung 1ml DMF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (14mg, 0,022mmol, hiệu suất 23,69%). LC-MS *m/z* 631,5 $(M+H)^+$, 0,92Min (thời gian lưu).

Ví dụ 112

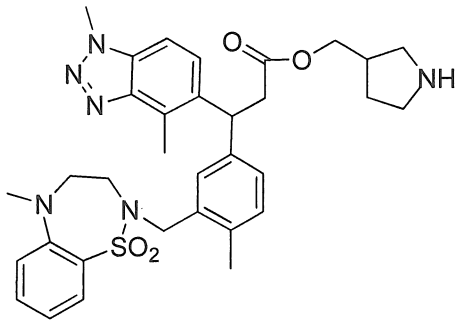
((S)-1-metylpyrolidin-2-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,026ml, 0,300mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (40mg, 0,075mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (86mg, 0,750mmol) và khuấy trong 20 giờ. Nó được gia nhiệt ở 50°C trong 17 giờ. Bổ sung 1ml THF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (14,2mg, 0,023mmol, hiệu suất 30,0%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 647,5 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 113

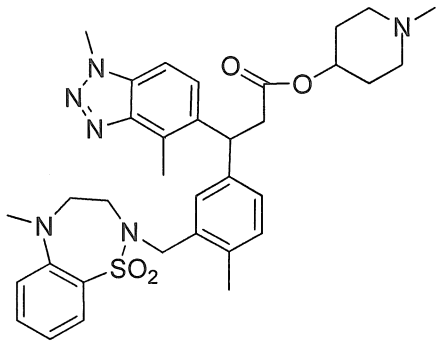
PYROlidin-3-ylmetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung oxalyl clorua (0,026ml, 0,300mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (40mg, 0,075mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C, 30 phút ở 100°C. Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,094ml, 0,375mmol) và khuấy trong 20 giờ. Dung môi được làm khô và sản phẩm thô được được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (12mg, 0,019mmol, hiệu suất 26,0%). LC-MS *m/z* 617,4 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 114

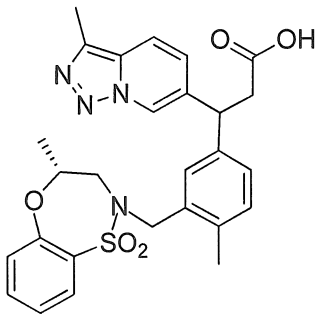
1-metylpiperidin-4-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



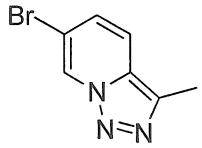
Bổ sung oxalyl clorua (0,033ml, 0,375mmol) tiếp theo là một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (50mg, 0,094mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 1-metylpiperidin-4-ol (108mg, 0,937mmol) và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 1ml DMF và được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 40 phút ở 100°C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (24,7mg, 0,039mmol, hiệu suất 41,8%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 631,6 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 115

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoic

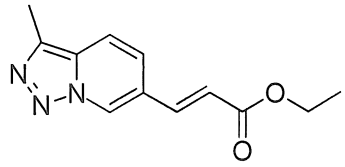


6-brom-3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin



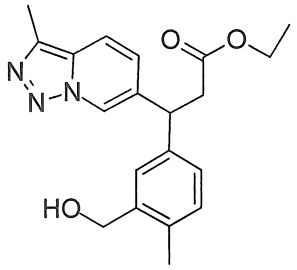
Hỗn hợp chứa 1-(5-bromopyridin-2-yl)etanon (1g, 5,00mmol), hydrazin hydrat (2,67ml, 55,0mmol) trong MeOH (15ml) được gia nhiệt để hồi lưu trong 3 giờ. Bổ sung NaOH 1N (5ml) và chiết bằng DCM hai lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được hòa tan trong 8ml $CHCl_3$, bổ sung mangan dioxit (1,043g, 12,00mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 19 giờ và sau đó trong 4 giờ nữa. Nó được làm lạnh, được lọc qua xelit và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (960mg, 4,53mmol, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn mầu vàng. LC-MS *m/z* 213,9 $(M+H)^+$, 0,67 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)acrylat



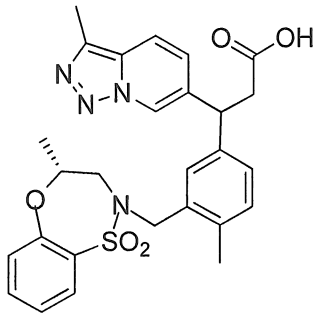
Bổ sung etyl acrylat (0,602ml, 5,66mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,659ml, 3,77mmol), tri-o-tolylphosphin (86mg, 0,283mmol), tiếp theo là $Pd(OAc)_2$ (31,8mg, 0,141mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin (200mg, 0,943mmol) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng dưới mức hấp phụ cao ở 150°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Chất lọc được rửa bằng nước muối (1 lần). Lớp hữu cơ thu được và cô. Sản phẩm thô được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (70mg, 0,303mmol, hiệu suất 32,1%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 246,0 $(M+H)^+$, 0,88 phút (thời gian lưu).

ETYL 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (46,9mg, 0,095mmol) vào huyền phù chứa axit (E)-etyl 3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)acrylat (220mg, 0,951mmol), (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (189mg, 1,142mmol), Et_3N (0,396ml, 2,85mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (2,000ml). Huyền phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 60 phút ở 130°C. Nó được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (194mg, 0,549mmol, hiệu suất 57,7%) ở dạng dầu mầu vàng. LC-MS *m/z* 354,2 $(M+H)^+$, 0,85phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoic

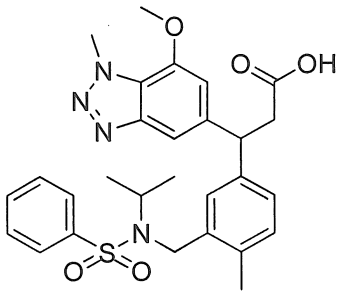


Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,126ml, 0,509mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoat (90mg, 0,255mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (57,0mg, 0,267mmol), và 1,1'-(Azodicacbonyl)dipiperidin (129mg, 0,509mmol) trong THF (10ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-

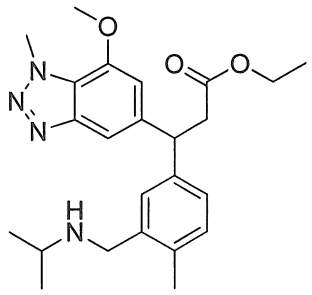
dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoat. Chất này được hòa tan trong MeOH (2ml). Bổ sung dung dịch LiOH 2M (0,891ml, 1,783mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung HCl 1N để điều chỉnh pH đến 2. Nó được tinh chế bằng HPLC điều chế dưới các điều kiện axit thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (64,4mg, 0,124mmol, hiệu suất 48,6%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 521,2 $(M+H)^+$, 0,97 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 116

Etyl 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



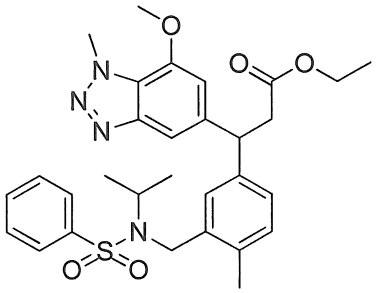
Etyl 3-(3-((isopropylamino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung từ từ metansulfonyl clorua (0,076ml, 0,978mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (150mg, 0,391mmol) và Et_3N (0,271ml, 1,956mmol) trong DCM (4ml) ở -78°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 2,5 ở nhiệt độ này trong môi trường nitơ. Sau thời gian này bổ sung metansulfonyl clorua (0,076ml, 0,978mmol) sau đó khuấy trong 2 giờ nữa. Sau đó bổ sung propan-2-amin (0,333ml, 3,91mmol) và hỗn hợp được để lại ở nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được hấp phụ trong DCM và rửa bằng dung dịch chứa

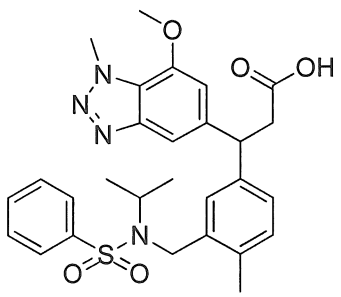
NaCl (4 lần) và $NaHCO_3$ (1 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đến khô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu vàng (231mg, 83%). LC-MS *m/z* 425 $(M+H)^+$, 0,78 phút. (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung benzensulfonyl clorua (0,105ml, 0,816mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((isopropylamino)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (231mg, 0,544mmol) và Et_3N (0,379ml, 2,72mmol) trong DCM (6ml) trong bồn nước đá. Hỗn hợp này sau đó được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau thời gian này bổ sung benzensulfonyl clorua (0,035ml, 0,272mmol) và khuấy trong 1 giờ, sau đó bổ sung Et_3N (0,152ml, 1,088mmol). Phản ứng khuấy trong 3 giờ nữa. Sau thời gian này dung dịch được pha loãng thêm bằng DCM, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-60% EtOAc/Hex để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (70mg, 22,78%). LC-MS *m/z* 565 $(M+H)^+$, 1,25 phút. (thời gian lưu).

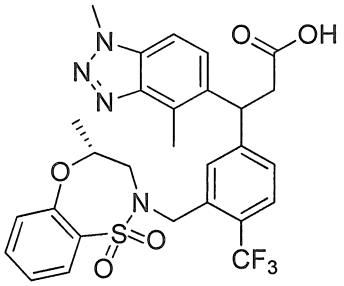
Axit 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



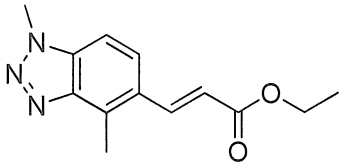
Bổ sung LiOH (13,21mg, 0,552mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (70mg, 0,110mmol) trong THF (1ml) và nước (1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 17 giờ. Sau thời gian này, bổ sung nhỏ giọt HCl 1N vào hỗn hợp phản ứng đến khi hỗn hợp ở pH 1. Dung dịch có tính axit được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn. Chất cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Sunfire 19x100mm 5u cột điều chế) rửa giải với tốc độ 18ml/phút ở gradien từ 0-80% CH_3CN/nước trong 10 phút để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (51mg, 86%). LC-MS *m/z* 537 $(M+H)^+$, 1,06 phút. (thời gian lưu).

Ví dụ 117

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic



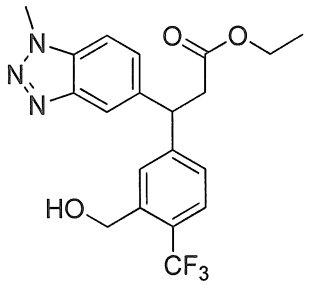
(E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (5,78ml, 53,1mmol),N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (6,16ml, 35,4mmol), tri-o-tolylphosphin (0,808g, 2,65mmol), và $Pd(OAc)_2$ (0,298g, 1,327mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2g, 8,85mmol) trong DMF (60ml). Hỗn hợp được chia đều vào 4 bình 20ml dùng cho lò vi sóng, sau đó đặt vào lò vi sóng ở 120°C ở mức hấp phụ cao trong 2 giờ. Sau thời gian này, các hỗn hợp phản ứng tách ra được kết hợp và được lọc qua xelit mà được rửa bằng EtOAc. Chất lọc sau đó được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn

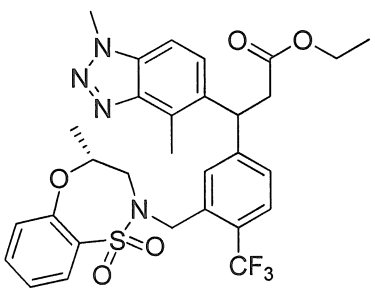
thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng an Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-40% EtOAc/Hex để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,719g, 71,3%). LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$,0,86 phút. (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (20,10mg, 0,041mmol) vào huyền phù chứa (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (369mg, 1,223mmol), (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (200mg, 0,815mmol) và Et_3N (0,170ml, 1,223mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6ml) và khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Loại bỏ 1,4-dioxan dưới áp suất giảm và hỗn hợp được lọc qua xelit mà được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 lần), nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu mầu vàng. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-60% EtOAc/Hex để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (238mg, 69,3%). LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 0,96 phút. (thời gian lưu).

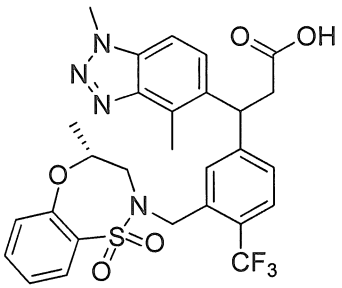
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat



Dưới argon và trong bồn nước đá, hòa tan etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat

(238mg, 0,565mmol)),(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (516mg, 1,694mmol), trong THF (5ml), và sau đó tributylphosphin (0,282ml, 1,130mmol)). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (285mg, 1,130mmol). Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong 10 phút và sau đó làm ấm lên đến 23°C và khuấy trong 64 giờ. Dung dịch sau đó được làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá và thêm tributylphosphin (0,282ml, 1,130mmol) và ADDP (285mg, 1,130mmol) và khuấy trong 3 giờ nữa. Sau thời gian này dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-50% EtOAc/Hex để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (344mg, 95%). LC-MS *m/z* 617 $(M+H)^+$, 1,23 phút. (thời gian lưu).

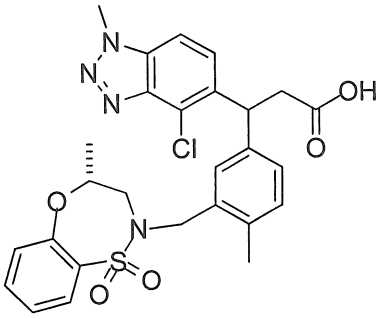
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic



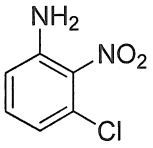
Bổ sung LiOH (66,8mg, 2,79mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl) propanoat (344mg, 0,558mmol) trong THF (4ml) và nước (2ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Sau thời gian này, Bổ sung nhỏ giọt HCl 1N vào hỗn hợp phản ứng đến khi hỗn hợp ở pH 1. Dung dịch có tính axit được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu trắng. Chất cặn thu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Atlantics T3, 19x100mm, 5u prep column) rửa giải với tốc độ 18ml/phút ở gradien 40-70% CH_3CN/nước trong 10 phút để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (169mg, 51,5%). LC-MS *m/z* 589 $(M+H)^+$, 1,1 phút. (thời gian lưu).

Ví dụ 118

Axit 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

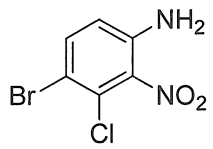


3-clo-2-nitroanilin



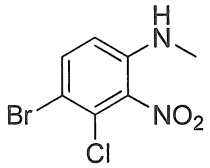
Dung dịch chứa 3-clo-2-nitrobenzoic axit (20g, 99mmol) và Et_3N (20,74ml, 149mmol) trong DMF (100ml) được xử lý bằng diphenyl phosphorazidat (32,8g, 119mmol) tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý bằng nước (200ml) tiếp theo là làm nóng ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch được làm lạnh và bình phản ứng được gắn với đầu chưng cất đường ngắn (short-path distillation head) và DMF được loại bỏ bằng cách chưng cất trong chân không cao. Chất cặn rắn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà, lọc qua xelit và chất lọc được rửa bằng nước (3 lần), nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 10g (53,4%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 173,1 $(M+H)^+$, 1,67 (thời gian lưu).

4-brom-3-clo-2-nitroanilin



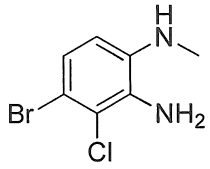
Hòa tan 3-clo-2-nitroanilin (10g, 57,9mmol) và NBS (10,31g, 57,9mmol) trong AcOH (500ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 45 phút. Sau khi làm lạnh, bổ sung 1,5l nước vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa thu được được lọc ra và làm khô trong chân không cao để thu được 10g (68,6%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

4-brom-3-clo-N-metyl-2-nitroanilin



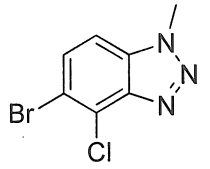
Bổ sung NaH (1,145g, 47,7mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-clo-2-nitroanilin (10g, 39,8mmol) trong DMF (300ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung MeI (2,98ml, 47,7mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 30 phút. Bổ sung nước (10ml). Chất kết tủa màu đỏ thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô để thu được 6g (56,8%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

4-brom-3-clo-N1-metylbenzen-1,2-diamin



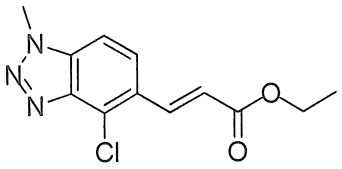
Bổ sung từng phần nhỏ kẽm (4,43g, 67,8mmol) vào 4-brom-3-clo-N-metyl-2-nitroanilin (6g, 22,60mmol) trong AcOH (200ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Các dung dịch kết hợp được cô để thu được 5g (80%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 235,0 $(M+H)^+$, 1,76 (thời gian lưu).

5-brom-4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



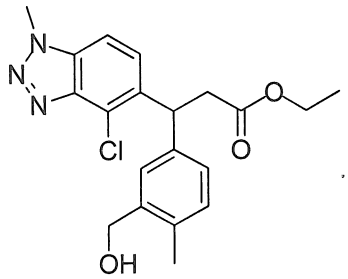
Bổ sung từng phần nhỏ $NaNO_2$ (2,051g, 29,7mmol) vào 4-brom-3-clo-N1-metylbenzen-1,2-diamin (5g, 21,23mmol) trong H_2SO_4 (10ml, 188mmol) ở 0°C trong 20 phút. Sau khi khuấy thêm 30 phút, bổ sung 200ml nước. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô. Dịch lỏng gốc được để yên trong 16 giờ và mẻ kết tủa thứ hai tạo thành, mà thu được theo cách như trước. Các chất rắn kết hợp được tải lên cột trong EtOAc để loại bỏ muối vô cơ để thu được 3,73g (71,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 245,9 $(M+H)^+$, 1,69 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Dung dịch chứa 5-brom-4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (739mg, 3,0mmol), $Pd(OAc)_2$ (135mg, 0,600mmol), tri-o-tolylphosphin (365mg, 1.200mmol), DMF (3ml), etyl acrylat (3,93ml, 36,0mmol), và bazơ Hunig (4,19ml, 24,00mmol) được kết hợp trong bình vi sóng và sục dòng Ar qua hỗn hợp trong 1 phút và sau đó bình được gắn xi và gia nhiệt trên lò vi sóng ở 130°C dưới mức hấp phụ cao trong 3 giờ. Làm lạnh, bổ sung thêm $Pd(OAc)_2$ (0,067g, 0,30mmol) và tri-tolyphosphin (183mg, 0,6mmol) và hỗn hợp được khử khí một lần nữa bằng dòng Ar và hỗn hợp thu được được gắn xi và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 2 giờ ở 130°C. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (75ml), được lọc qua thiết bị lọc sợi thuỷ tinh và chất lọc được rửa bằng nước (3 x 50ml) và nước NaCl bão hoà (50ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô thành chất rắn mầu nâu đen. Sản phẩm thô được hấp phụ sơ bộ lên chất mang trơ và tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ hexan đến 60% EtOAc/hexan trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được 535mg (67%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 266,0 $(M+H)^+$, 0,84 (thời gian lưu).

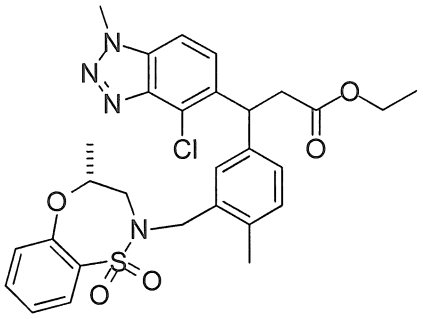
Etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,750g, 4,52mmol), Et_3N (0,420ml, 3,01mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (0,074g, 0,151mmol) vào (E)-etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,8g, 3,01mmol) trong 1,4-dioxan (20,00ml) và nước (10ml). Argon được thổi qua phản ứng trong 3 phút và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 95°C nhiệt độ bên trong trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

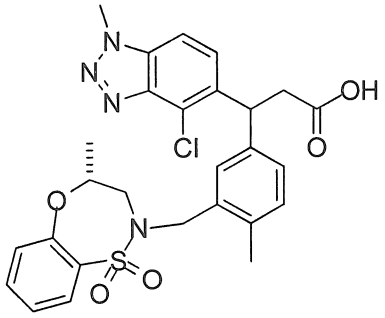
làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc (50ml), được rửa bằng nước (2 X 50ml), và nước NaCl bão hoà (50ml), làm khô (Na_2SO_4), cô, hấp phụ sơ bộ lên chất mang trơ và sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ hexan đến 100% EtOAc over 30 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được 953mg (82%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 388,0 390,3 $(M+H)^+$, 0,85(thời gian lưu).

Etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Hoà tan etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (125mg, 0,322mmol), và (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (84mg, 0,394mmol trong THF (2,5ml) dưới argon, và làm lạnh đến 4°C trong bồn nước đá và sau đó bổ sung tributylphosphin (0,161ml, 0,645mmol). Khuấy 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (163mg, 0,645mmol). Khuấy 10 phút và sau đó làm ấm lên đến 23°C và khuấy trong 3 giờ để thu được huyền phù mầu nâu. Loại bỏ chất bay hơi trong chân không và hỗn hợp phản ứng thô được hấp phụ sơ bộ lên chất mang trơ và sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ hexan đến 70% EtOAc/hexan trong 25 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại để thu được 180mg (96%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 582,9 585,0 $(M+H)^+$, 1,14 (thời gian lưu).

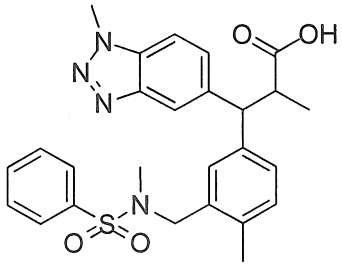
Axit 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



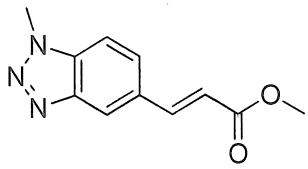
Etyl 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (178mg, 0,305mmol) được hòa tan trong THF (3ml) và bổ sung dung dịch chứa LiOH (146mg, 6,11mmol) được hòa tan trong nước (3ml). Hỗn hợp 2 pha thu được được pha loãng bằng MeOH (1ml) và thu được huyền phù vẩn đồng nhất. Khuấy 1,5 giờ và phản ứng được cô trong chân không và hỗn hợp cặn được kết hợp với HCl 1M (20ml) và EtOAc (75ml) và rửa EtOAc bằng H_2O (20ml) và nước NaCl bão hoà (20ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5µM/12nm 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô trong chân không để thu được 153mg axit 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (90%). LC-MS *m/z* 555,0 556,9 $(M+H)^+$, 0,99 (thời gian lưu).

Ví dụ 119

Axit 2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic

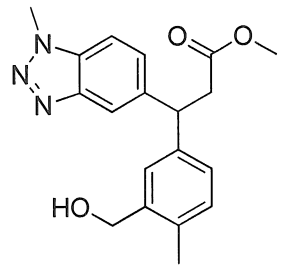


(E)-metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung metyl 2-(dimetoxyphosphoryl)axetat (4,50ml, 27,9mmol) vào huyền phù chứa KOt-Bu (2,61g, 23,27mmol) trong THF (115ml) ở 0°C. Sau 1 giờ và 15 phút bổ sung từng phần nhỏ 1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (3g, 18,61mmol) trong 15 phút. Dung dịch thu được được khuấy thêm trong 1 giờ và 15 phút nữa. Bổ sung NH_4Cl bão hòa và nước để làm dừng phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần), được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được bột mầu cam (3,678g, 91%). LC-MS *m/z* 218 $(M+H)^+$, 0,67 phút (thời gian lưu), 100% tinh khiết.

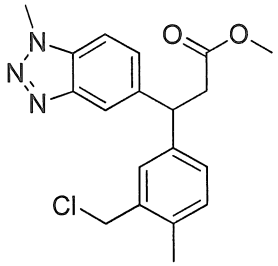
Metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung Et_3N (1,276ml, 9,21mmol) vào huyền phù chứa axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (1,142g, 6,88mmol), (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1g, 4,60mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (0,255g, 0,517mmol) trong nước (20,00ml) và 1,4-dioxan (50ml) trong bình thót cổ đáy tròn 100ml có lắp thanh khuấy và bình ngưng hồi lưu. Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 95°C và để khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dầu mầu nâu. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng an Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-40% EtOAc/DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề

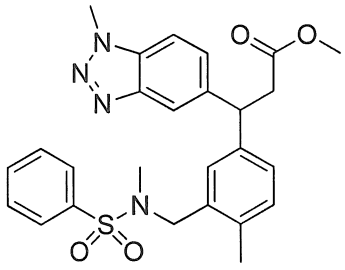
mục (583mg, 33,6%). LC-MS *m/z* 340 $(M+H)^+$, 0,77 phút (thời gian lưu), 90% tinh khiết.

Metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung từ từ mesyl clorua (0,300ml, 3,85mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (580mg, 1,538mmol) và Et_3N (2ml, 14,35mmol) trong DCM (26ml) ở -78°C. Hỗn hợp sau đó được làm ấm đến 23°C trong 1 giờ và khuấy trong 22 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat ở dạng chất rắn mầu nâu (1,323g, 240%). LC-MS *m/z* 358,2, 360,2 $(M+H)^+$, 1,09 phút (thời gian lưu), 79% tinh khiết.

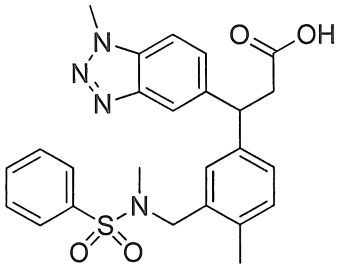
Metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung kali iodua (0,238g, 1,435mmol), kali cacbonat (0,754g, 5,45mmol) và N-metylbenzensulfonamit (0,483ml, 3,44mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (1,3g, 2,87mmol) trong CH_3CN (20ml) và khuấy dung dịch thu được ở 23°C trong 19,5 giờ nữa. Sau đó nâng nhiệt độ lên 50° C trong 20 giờ nữa và hỗn hợp phản ứng được làm

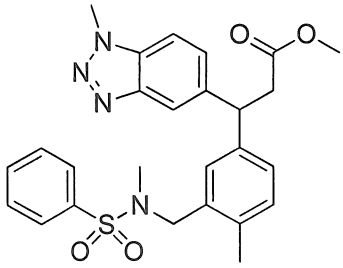
lạnh đến 4°C trong ~60 giờ (qua ngày cuối tuần). Phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Sau đó kết hợp các lớp hữu cơ kết hợp và rửa bằng nước (3 lần) nước muối (1 lần), làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng an Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-20% EtOAc/DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (323mg, 22,85%). LC-MS *m/z* 494 $(M+H)^+$, 1,08 phút (thời gian lưu), 100% tinh khiết.

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic



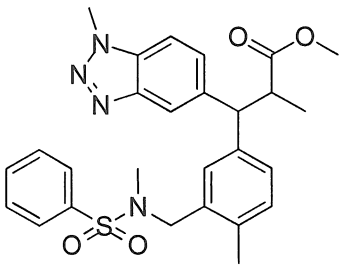
Bổ sung LiOH (78mg, 3,26mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat (0,32g, 0,650mmol) trong THF (10ml), MeOH (5,00ml) và nước (5,00ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Sau thời gian này, bổ sung nhỏ giọt HCl 1N vào hỗn hợp phản ứng đến khi hỗn hợp ở pH 1. Dung dịch có tính axit được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu trắng (310mg, 100%). LC-MS *m/z* 479 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu), 100% tinh khiết.

Metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung kali cacbonat (116mg, 0,836mmol) và metyl 4-metylbenzensulfonat (117mg, 0,627mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic (100mg, 0,209mmol) trong DMF (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở 23°C trong 1 giờ 20 phút. Sau thời gian này, phản ứng được làm dừng bằng nước, chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ bão hoà. Pha hữu cơ sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu trắng. Chất cặn sau đó được kết hợp với phản ứng thứ hai mô tả ngay dưới đây để tinh chế thêm. Trong phản ứng thứ hai dung dịch chứa 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic axit (201mg, 0,420mmol) trong DMF (11ml) được xử lý bằng kali cacbonat (232mg, 1,680mmol) và metyl 4-metylbenzensulfonat (235mg, 1,260mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 23°C trong 40 phút. Sau thời gian này, phản ứng được làm dừng bằng nước, chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ bão hoà. Pha hữu cơ sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu trắng. Ở thời điểm này chất cặn được được kết hợp với chất cặn của thử nghiệm đầu tiên để tinh chế. Chất cặn thu được sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0-20% EtOAc/DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (143mg, hiệu suất kết hợp 46%). LC-MS *m/z* 493 $(M+H)^+$, 1,08 phút (thời gian lưu), 100% tinh khiết.

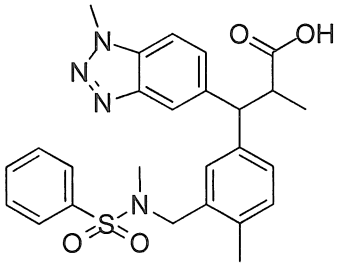
Metyl 2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung nhỏ giọt n-BuLi 2M trong hexan (0,780ml, 1,559mmol) vào dung dịch diisopropylamin (0,273ml, 1,949mmol) được làm lạnh trong bồn axeton đá khô (~ -70°C) trong THF (2ml). Khuấy 10 phút và sau đó bồn axeton đá khô được thay bằng bồn nước đá khuấy trong 10 phút để thu được LDA 0,52M trong THF.

Bổ sung một phần LDA 0,52M trong THF (0,325ml, 0,169mmol) vào THF (1ml) và làm lạnh trên axeton đá khô đến gần -70°C. Bổ sung nhỏ giọt metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat (64mg, 0,130mmol) trong THF (2ml) vào hỗn hợp này với bồn axeton đá khô làm lạnh (T trong = <-65°C) và dung dịch mầu vàng nhạt được khuấy ở <-65°C trong 30 phút, bồn được thay cho bồn CH_3CN đá khô (~ -40°C) và khuấy 15 phút. Sau đó bổ sung một phần MeI (0,162ml, 2,60mmol) và hỗn hợp được làm ấm đến 23°C và khuấy 30 phút. Làm dừng phản ứng bằng nước (10ml), pha loãng bằng EtOAc (75ml), pha loãng thêm với HCl 1N (20ml) và pha hữu cơ thu được được rửa một lần nữa bằng nước NaCl bão hoà, làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 61mg gôm mầu nâu mà là hỗn hợp các chất đồng phân 78:22 dựa trên LCMS. Các chất đồng phân phi đối ảnh được tách bằng HPLC điều chế. (Sunfire C18, 19x100mm, 5u; A= Nước+0,1%TFA: B = MeCN+0,1%TFA; 18ml/phút; 35%B đến 65%B trong 12 phút) để thu được 20mg (34%) của hợp chất đồng phân phi đối ảnh chính nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân quang của nó, hóa lập thể tương đối không xác định ở C-2 và C-3 gốc (20mg) LC-MS *m/z* 506,9 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu), và 7mg (10%) của hợp chất đồng phân phi đối ảnh phụ nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối quang của nó, hóa lập thể tương đối không xác định ở C-2 và C-3 gốc LC-MS *m/z* 507,0 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu).

Axit 2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic

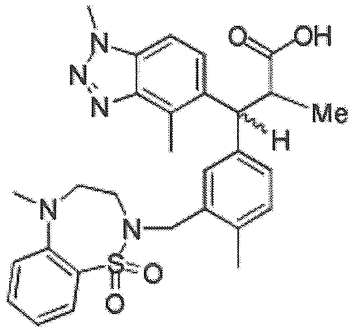


2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoat (20mg, 0,039mmol) (chất đồng phân duy nhất ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối quang của nó, hóa lập thể tương đối không xác định ở C-2 và C-3 gốc) (sản phẩm chính thu được từ bước trước),

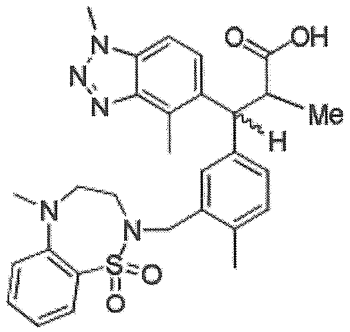
được hòa tan trong THF (1ml) và bổ sung LiOH 1M nước (0,790ml, 0,790mmol) để thu được hệ thống 2 pha. Bổ sung MeOH (1ml) tạo thành pha duy nhất, vẩn đục và huyền phù được khuấy trong 3 ngày. Loại bỏ dung môi dễ bay hơi và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và HCl 1M nước (25ml). EtOAc được rửa bằng nước và nước NaCl bão hoà và làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được 16mg mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Atlantics T3, 19x100mm, 5u; A = Nước+0,1%TFA: B = MeCN +0,1%TFA; 18ml/phút; 20%B đến 65% B trong 15 phút) để thu được 11mg hợp chất nêu tên ở đề mục dưới dạng chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất mà là hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối quang của nó, hóa lập thể tương đối không xác định ở C-2 và C-3 gốc. LC-MS *m/z* 493,1 $(M+H)^+$, 1,00 (thời gian lưu).

Ví dụ 120

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

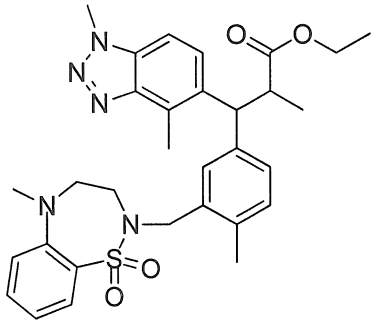


Chất đồng phân phi đối hình 1
Ví dụ 121



Chất đồng phân phi đối hình 2
Ví dụ 122

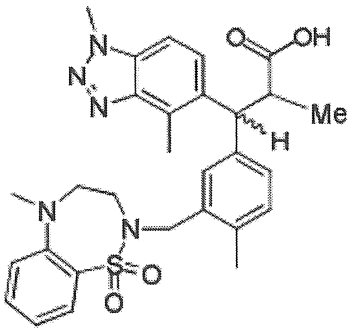
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



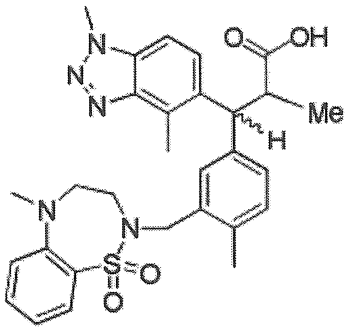
Bổ sung n-BuLi 2M trong dung dịch hexan (1,100ml, 2,200mmol) vào dung dịch diisopropylamin (0,381ml, 2,67mmol) được làm lạnh trong bồn axeton đá (~ - 70

°C) trong THF (2ml). Dung dịch trong suốt được khuấy ở nhiệt độ của bồn axeton đá khô trong 10 phút và sau đó được làm ấm trong bồn nước đá và khuấy trong 10 phút để thu được 0,63 M LDA.

Một phần LDA 0,63M (0,367ml, 0,231mmol) pha loãng bằng THF (1ml) được làm lạnh trên bồn axeton đá khô và etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (100mg, 0,178mmol) được hòa tan trong THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt (T < -65 °C). Dung dịch mầu đỏ được khuấy axeton đá khô làm lạnh trong 30 phút và sau đó bồn axeton đá khô được thay bằng bồn CH_3CN đá khô (~ -40 °C) và dung dịch mầu đỏ được khuấy trong 15 phút, bổ sung một lần MeI (0,223ml, 3,56mmol) và dung dịch mầu vàng được làm ấm đến 23°C và khuấy 15 phút. Loại bỏ chất dễ bay hơi *trong chân không* và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và rửa bằng HCl 0,5 M nước (25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được 103mg bọt mầu nâu. Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_3CN (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không để thu được 99mg (97%) hợp chất nêu tên ở đề mục ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân. LC-MS *m/z* 576,3 $(M+H)^+$, 1,20 (thời gian lưu).

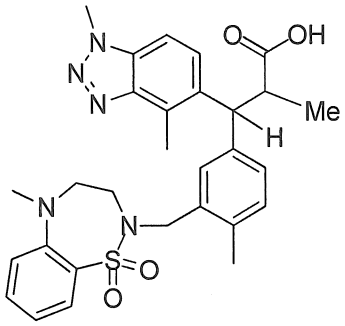


Chất đồng phân phi đối hình 1
Ví dụ 121



Chất đồng phân phi đối hình 2
Ví dụ 122

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (99mg, 0,172mmol) được hòa tan trong THF (3ml) và sau đó LiOH (82mg, 3,44mmol) được hòa tan trong nước (3ml) và bổ sung MeOH (1ml) và thu được dung dịch trong. Khuấy 20 giờ ở 23°C và sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 6 giờ và làm lạnh đến 23°C và khuấy trong bình gắn xi trong 3 ngày. Sau đó phản ứng làm nóng lại đến 50°C trong 6 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi *trong chân không* và chất cặn được kết hợp với EtOAc (75ml) và HCl 1M nước (25ml). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (25ml) và EtOAc kết hợp được rửa bằng nước (25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml) làm khô (Na_2SO_4), cô để thu được 69 mg. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (3,5ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột điều chế YMC C18 S-5 mm/12nM 50 x 20mM), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 85% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút (0,5ml/dung dịch tiêm).

Ví dụ 121

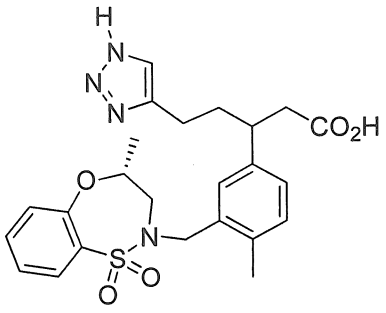
Phân đoạn đầu tiên để rửa giải: 16mg ((17%) LC-MS *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 0,99 (thời gian lưu).

Ví dụ 122

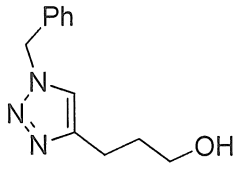
Phân đoạn thứ hai để rửa giải: 26mg (28%) LC-MS *m/z* 548,2 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

Ví dụ 123

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

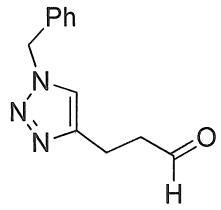


3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol



Bổ sung $CuSO_4$ (0,60g, 15 mol%), natri ascorbat (1,0g, 20 mol%) và pent-4-yn-1-ol (2,32ml, 24,97mmol) vào dung dịch chứa (azidometyl)benzen (3,12ml, 24,97mmol) trong MeOH (100ml). Dung dịch được khuấy ở 23°C trong 2 ngày. MeOH được làm cho bay hơi và hỗn hợp còn lại được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua silca. Hỗn hợp được cô, thu được 4,8g (88%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 218,1 $(M+H)^+$, 0,59 (thời gian lưu).

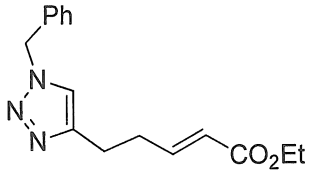
3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanal



Bổ sung nhỏ giọt DMSO (2,61ml, 36,8mmol) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,61ml, 18,41mmol) trong CH_2C1_2 (15ml) ở -78°C. Sau 2 phút, bổ sung từ từ dung dịch chứa 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol (1,0g, 4,6mmol) trong CH_2C1_2 (5ml) trong 5 phút. Sau 15 phút nữa, bổ sung Et_3N (5,14ml, 36,8mmol), và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 5 phút và sau đó hỗn hợp được làm nóng đến 23°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (40g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 25 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và

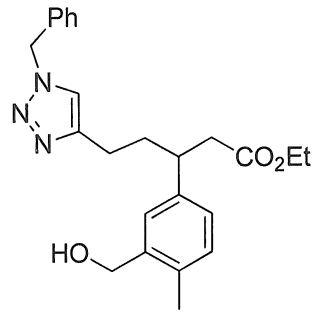
dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 0,48g (48%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 216,0 $(M+H)^+$, 0,72 (thời gian lưu).

(E)-etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat



Bổ sung từng phần nhỏ NaH (106mg, 2,66mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (325mg, 1,45mmol) trong DCM (6ml) ở 0°C, hỗn hợp được khuấy ở 23°C trong 10 phút. Sau đó bổ sung 3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propanal (260mg, 1,21mmol) ở 23°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung NH_4Cl (nước bão hoà) và dung dịch được chiết bằng DCM. Chất chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 20 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 0,63g (52%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 286,1 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

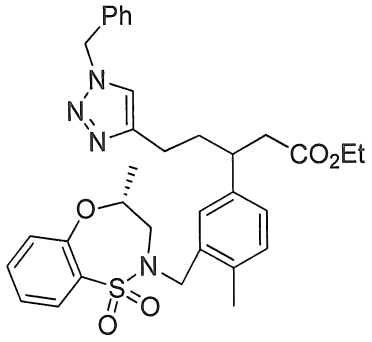
Etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat



Bổ sung (3-(Hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic axit (0,24g, 1,47mmol), Et_3N (0,21ml, 1,47mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (24mg, 49µMol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (0,28g, 0,98mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (2,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C (mức hấp phụ cao) trong 1 giờ, và sau đó gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C (mức hấp phụ cao) trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ hầu hết 1,4-dioxan và pha loãng trong EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Chất chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng

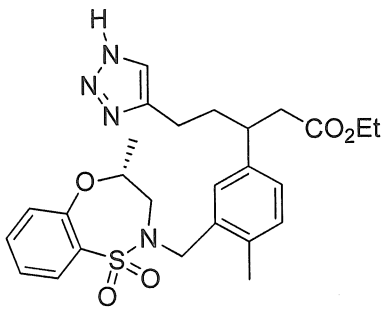
Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 20 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 0,28g (70%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 408,3 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



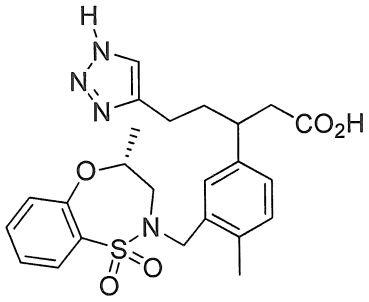
Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,121ml, 0,491mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (100mg, 0,26mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (54,9mg, 0,26mmol), và ADDP (124mg, 0,49mmol) trong THF (3ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy ở 23°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 25 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 0,11g (77%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 603,5 $(M+H)^+$, 1,26 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Pd/C (30mg, 0,028mmol, 10%Wt) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (113,6mg, 0,19mmol) trong MeOH (2ml) ở 23°C, dưới 1atm H_2 trong 3 ngày, được lọc và cô thu được 47,8mg (50%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 513,3 $(M+H)^+$, 1,04 (thời gian lưu).

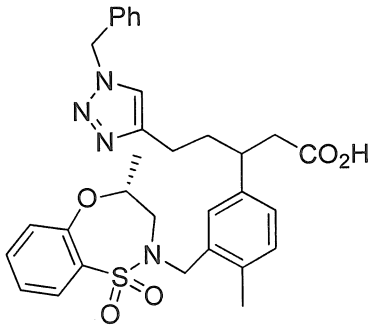
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



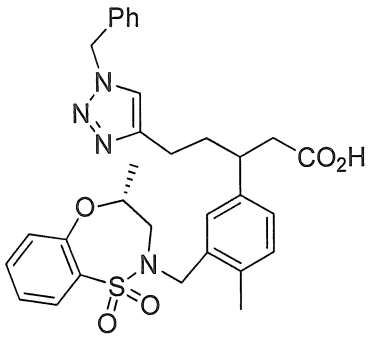
Bổ sung LiOH (26mg, 1,09mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (27,8mg, 0,054mmol) trong THF (2,5ml) và H_2O (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1 N, 1ml), cô và tinh chế bằng HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 9mg (34%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 485,1 $(M+H)^+$, 0,90 (thời gian lưu).

Ví dụ 124

5-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic axit



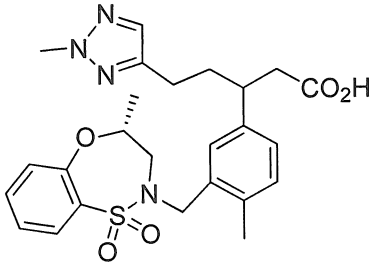
5-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic axit



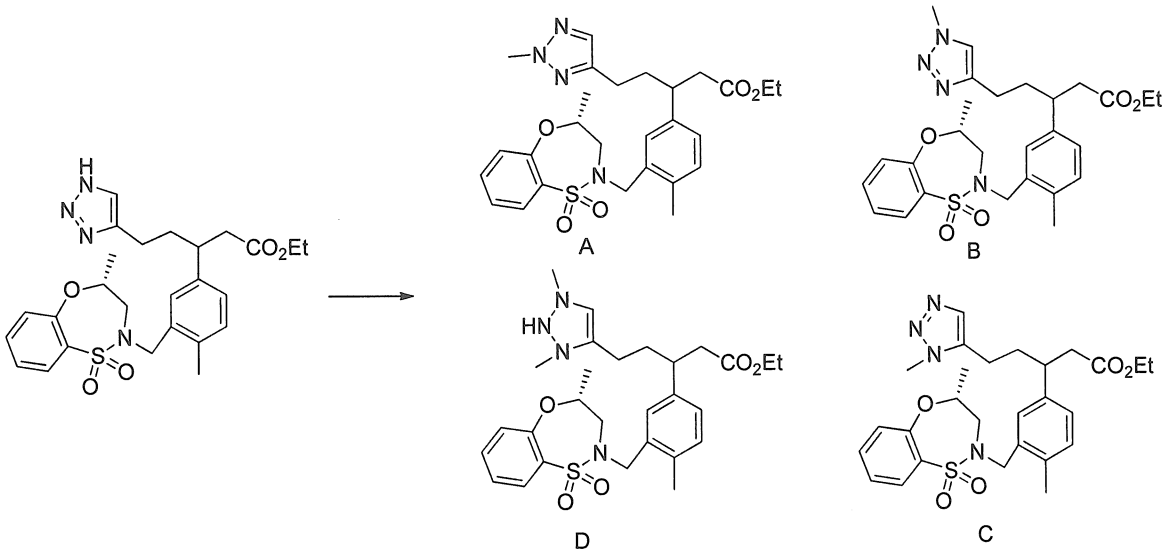
Bổ sung LiOH (63,6mg, 2,65mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (80mg, 0,13mmol) trong THF (5ml) và H_2O (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 18 giờ và gia nhiệt ở 50°C trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1 N, 2,65ml), cô và tinh chế bằng a HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 42mg (55%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 575,3 $(M+H)^+$, 1,09 (thời gian lưu).

Ví dụ 125

Axit 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



Etyl 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (A)



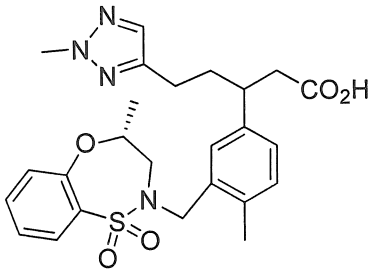
Bổ sung K_2CO_3 (13,35mg, 0,097mmol) và metyl iodua (6,0 µL, 0,097mmol) vào etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (45mg, 0,088mmol) trong DMF (1ml) ở 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, được làm ấm đến 23°C và khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi, pha loãng trong EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Chất chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (4g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/hexan trong 25 phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm được rửa giải từ trước được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 11mg (24%) hợp chất nêu tên ở đề mục (A) LC-MS *m/z* 527,2 $(M+H)^+$, 1,19 (thời gian lưu),

Sau đó các phân đoạn thu được chứa hỗn hợp không được tách chứa etyl 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (B) và etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (C) LC-MS *m/z* 527,2 $(M+H)^+$, 1,11 (thời gian lưu);

Phép sắc ký trên cột tiếp tục được rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien chạy từ 0-20% MeOH/DCM trong 10 phút. Các phân đoạn từ hệ dung môi phân cực hơn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được etyl 5-(1,3-

dimetyl-2,3-dihydro-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (D) LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

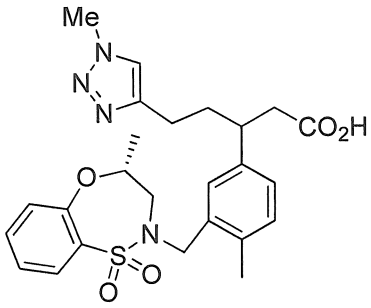
Axit 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



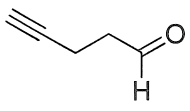
Bổ sung LiOH (9,09mg, 0,38mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (10mg, 0,019mmol) trong THF (1ml) và H_2O (0,2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 23°C trong 30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1 N, 0,38ml), cô và tinh chế bằng a HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 5,9mg (63%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 499,3 $(M+H)^+$, 1,01 (thời gian lưu)

Ví dụ 126

Axit 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

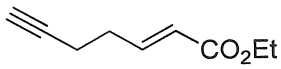


Pent-4-ynal



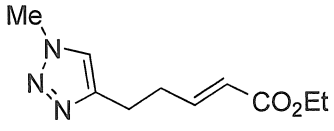
Bổ sung nhỏ giọt DMSO (5,58g, 71,4mmol) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (4,53g, 35,7mmol) trong CH_2Cl_2 (80ml) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 15 phút, bổ sung nhỏ giọt 3-pentyn-1-ol (2,0g, 23,8mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy 15 phút. Bổ sung Et_3N (10,84g, 107,1mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 15 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 0°C và được được làm dừng bằng nước. Lớp nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lớp hữu cơ được cô, thu được 0,6g (31%) hợp chất nêu tên ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 2,54 (td, *J*=7,03, 2,51 Hz, 2H); 2,68 - 2,76 (m, 2H); 4,72 (s, 1H); 9,83 (s, 1H).

(E)-etyl hept-2-en-6-ynoat



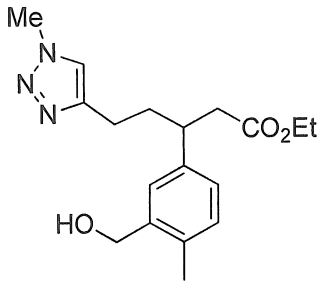
Bổ sung từng phần nhỏ NaH (1,056g, 26,4mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (3,03ml, 14,4mmol) trong DCM (15ml). Hỗn hợp được khuấy ở 23°C trong 5 phút, bổ sung từ từ pent-4-ynal thô (~1ml, 12mmol) trong DCM (10ml), và hỗn hợp được khuấy ở 23°C trong 30 phút. Bổ sung NH_4Cl (nước bão hòa) và dung dịch được chiết bằng DCM. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-60% EtOAc/hexan trong 20 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 1,32g (72%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 153,0 $(M+H)^+$, 0,82 (thời gian lưu).

(E)-etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat



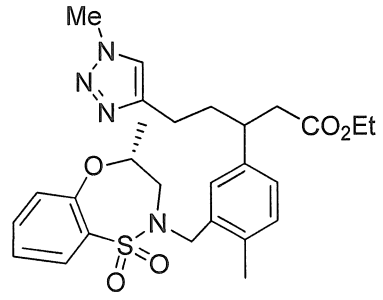
Bổ sung NaN_3 (0,077g, 1,183mmol), CuI (0,2mg, 1,183 umol) và metyl iodua (0,074ml, 1,18mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl hept-2-en-6-ynoat (0,2ml, 1,18mmol) trong nước (5ml), hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-20% MeOH/DCM over 16 phút thu được 80mg (32%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 210,0 $(M+H)^+$, 0,63 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



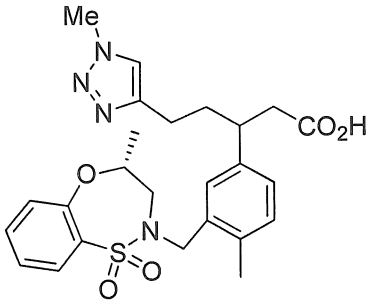
Bổ sung axit (3-(Hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,095g, 0,57mmol), Et_3N (0,08ml, 0,57mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (9,43mg, 0,019mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoate (0,08g, 0,38mmol) trong 1,4-Dioxan (1ml) và nước (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C (mức hấp phụ cao) trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-20% MeOH/DCM trong 16 phút thu được 0,12g (95%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 332,2 $(M+H)^+$, 0,77 (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung từ từ tri-n-butylphosphin (0,089ml, 0,36mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (60mg, 0,18mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (41mg, 0,19mmol), và ADDP (91mg, 0,36mmol) trong THF (2ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng Combiflash chromatograph trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-70% EtOAc/Hexan trong 25 phút thu được 87mg (91%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 527,3 $(M+H)^+$, 1,06 (thời gian lưu).

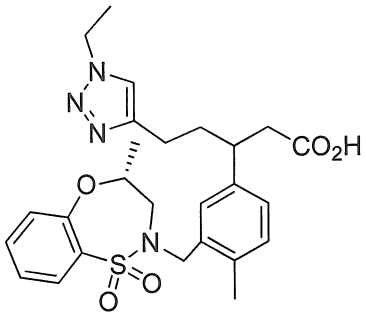
Axit 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



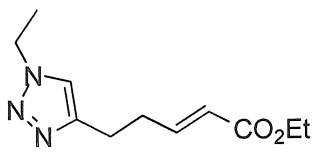
Bổ sung LiOH (79mg, 3,3mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (87mg, 0,17mmol) trong THF (1,5ml) và H_2O (1,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Chất chiết pha axit được cô thu được 44mg (53%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 499,2 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

Ví dụ 127

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



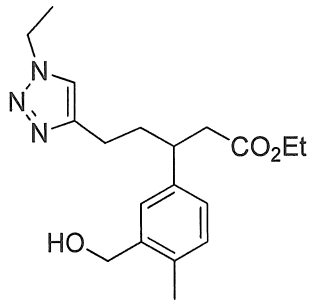
(E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoate



Bổ sung NaN_3 (0,085g, 1,31mmol), CuI (0,25mg, 1,31 umol) và iodoetan (0,090ml, 1,31mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl hept-2-en-6-ynoat (0,2g, 1,31mmol) trong nước (5ml), hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được cô và tinh

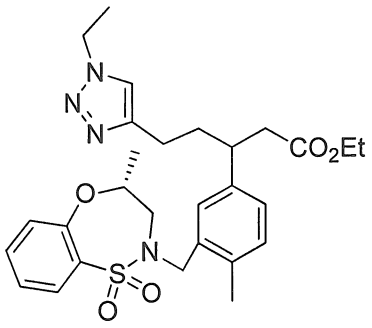
chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-30% MeOH/DCM trên 20 phút thu được 100mg (34%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 224,1 $(M+H)^+$, 0,65 (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat



Bổ sung axit (3-(Hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,11g, 0,67mmol), Et_3N (0,094ml, 0,67mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (11mg, 0,022mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (0,1g, 0,45mmol) trong 1,4-Dioxan (1ml) và nước (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 140°C (mức hấp phụ cao) trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-10% MeOH/DCM trên 20 phút thu được 64mg (41%) hợp chất nêu tên ở đề mục và 50mg (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat phục hồi. LC-MS *m/z* 346,2 $(M+H)^+$, 0,81 (thời gian lưu).

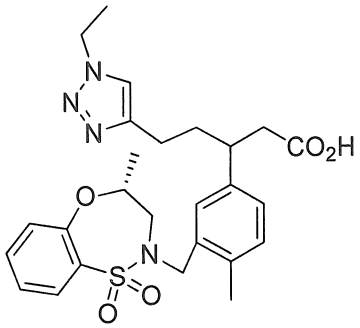
Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung từ từ tri-n-butylphosphin (0,091ml, 0,37mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (64mg, 0,19mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (41mg, 0,2mmol) và ADDP (93mg, 0,37mmol) trong THF (2ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô

và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 25 phút thu được 100mg (100%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 541,2 $(M+H)^+$, 1,09 (thời gian lưu).

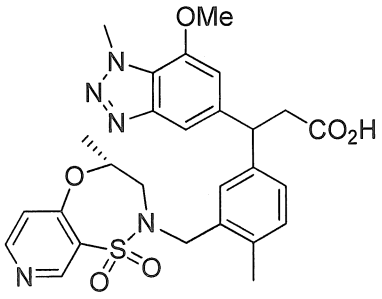
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



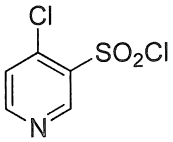
Bổ sung LiOH (79mg, 3,3mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (105mg, 0,2mmol) trong THF (2ml) và H_2O (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc. Sau khi cô sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế trên HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 92mg (92%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 513,4 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Ví dụ 128

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

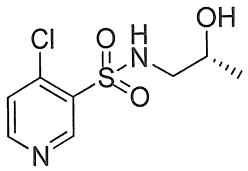


4-clopyridin-3-sulfonyl clorua



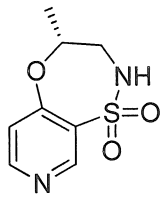
Bổ sung pentaclophosphoran (7,29g, 35mmol), phosphoryl triclorua (1,86ml, 20mmol) vào axit 4-hydroxypyridin-3-sulfonic (1,75g, 10mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 125°C trong 1 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 23°C và sau đó cô để loại bỏ $POCl_3$ dư, pha loãng bằng Et_2O và rót lên trên đá. Chất cặn được khuấy trong 5 phút và sau đó được trung hoà bằng $NaHCO_3$ rắn, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và chất chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô thu được 2,02g (95%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 211,8 $(M+H)^+$, 0,74 (thời gian lưu).

(R)-4-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit



Bổ sung từ từ K_2CO_3 (0,36g, 2,59mmol) và 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (0,5g, 2,36mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-aminopropan-2-ol (0,2g, 2,59mmol) trong THF (5ml) và nước (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O, chiết bằng EtOAc. Chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô thu được 0,55g (93%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 251,0 $(M+H)^+$, 0,45 (thời gian lưu).

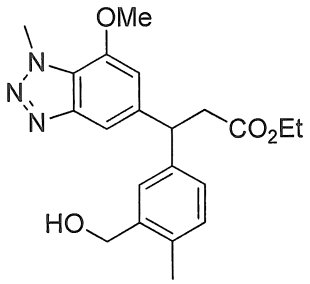
(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung từng phần nhỏ KOt-Bu (0,74g, 6,57mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-clo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-3-sulfonamit (0,55g, 2,19mmol) trong DMSO (10ml) sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O, axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~7 và chiết bằng EtOAc. Chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (12g)

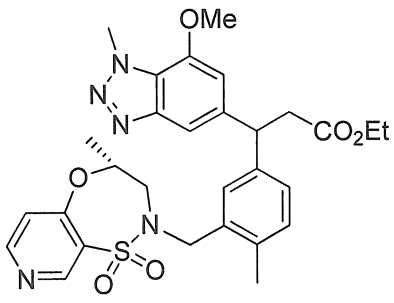
bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 30 phút. Sản phẩm chứa các phân đoạn được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được 0,19g (41%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,29 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



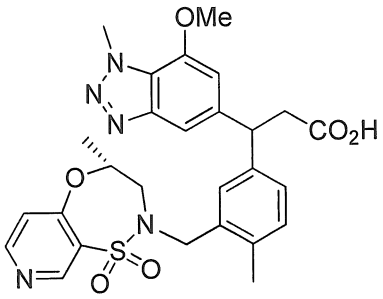
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,95g, 5,74mmol), Et_3N (0,8ml, 5,74mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,094g, 0,19mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1,0g, 3,83mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi để loại bỏ hầu hết 1,4-dioxan, pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (40g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 35 phút thu được 1,07g (73%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 384,2 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,13ml, 0,52mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (100mg, 0,26mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (58,7mg, 0,27mmol) và ADDP (132mg, 0,52mmol) trong THF (3ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô thu được hợp chất nêu tên ở đề mục. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không phải tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 580,4 $(M+H)^+$, 1,08 (thời gian lưu).

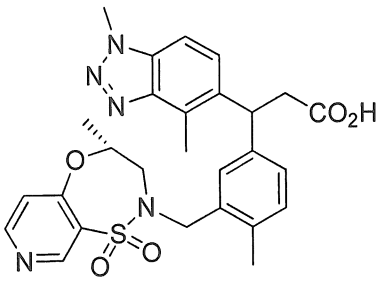
axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



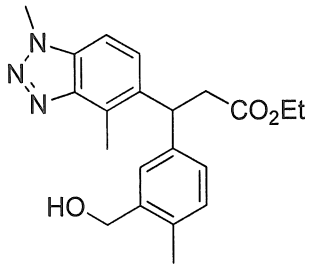
Bổ sung LiOH (125mg, 5,22mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (151mg, 0,26mmol) trong THF (12,5ml) và H_2O (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 30 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc. Sau khi cô sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế trên HPLC Gilson trung hoà (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 36,8mg (26%, 2 steps) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 552,3 $(M+H)^+$, 0,92 (thời gian lưu).

Ví dụ 129

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

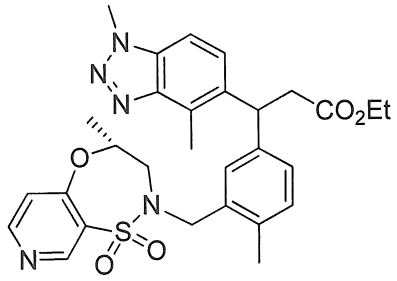


Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit 3-(Hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,51g, 3,06mmol), Et_3N (0,43ml, 3,06mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,05g, 0,1mmol) vào (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,50g, 2,04mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi để loại bỏ hầu hết 1,4-dioxan, pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cô và tinh chế trên Silica gel (12g) bằng Combiflash Companion rửa giải với tốc độ 30ml/phút với gradien chạy từ 0-100% EtOAc/Hexan trong 25 phút thu được 550mg (73%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 368,2 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

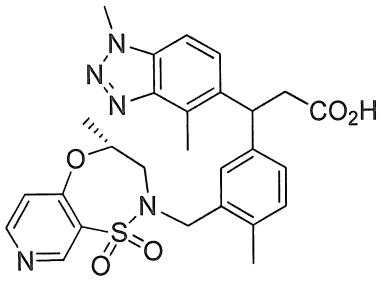
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,13ml, 0,54mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-

metylphenyl)propanoat (100mg, 0,27mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (61,2mg, 0,29mmol) và ADDP (137mg, 0,54mmol) trong THF (3ml) ở 0°C. Loại bỏ bồn nước đá sau 20 phút và khuấy liên tục ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô thu được hợp chất nêu tên ở đề mục. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 564,4 $(M+H)^+$, 1,06 (thời gian lưu).

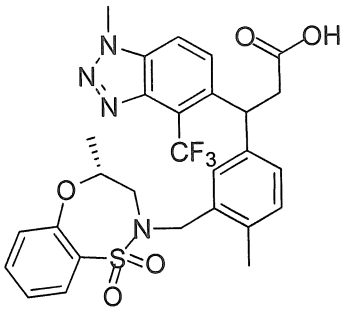
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



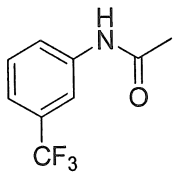
Bổ sung LiOH (8,47mg, 0,35mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (153mg, 0,27mmol) trong THF (1ml) và H_2O (0,2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 30 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc. Sau khi cô chất chiết pha axit, sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (1ml), được lọc qua 0,45 microm acrodisc, và tinh chế trên HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O đến 90% CH_3CN/H_2O trong 10 phút thu được 32mg (22%, 2 steps) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 536,1 $(M+H)^+$, 0,89 (thời gian lưu).

Ví dụ 130

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

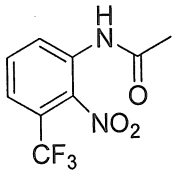


N-(3-(triflometyl)phenyl)axetamit



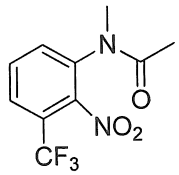
Dung dịch chứa 3-(triflometyl)anilin (20g, 124mmol) trong anhydrit axetic (70ml, 741mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được 20g (79%). hợp chất nêu tên ở đề mục.

N-(2-nitro-3-(triflometyl)phenyl)axetamit



Bổ sung từng phần nhỏ N-(3-(triflometyl)phenyl)axetamit (5,0g, 24,61mmol) vào axit nitric bốc khói lạnh (10ml, 224mmol) được cho vào bình đáy tròn khô ở -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa ở cùng nhiệt độ sau đó được làm dừng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Hexan: EtOAc: 4:1) để thu được 1,0g (6,37%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

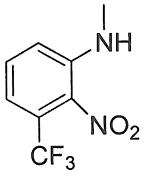
N-metyl-N-(2-nitro-3-(triflometyl)phenyl)axetamit



Bổ sung NaH (0,484g, 20,15mmol) vào dung dịch chứa N-(2-nitro-3-(triflometyl)phenyl)axetamit (5,0g, 20,15mmol) trong DMF (3ml). Sau 30 phút, bổ

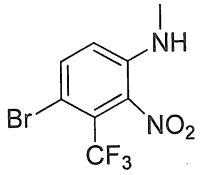
sung MeI (1,254ml, 20,15mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa $NaHCO_3$ nước, và sau đó nó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan: EtOAc = 2: 1) để thu được 4,6g (87%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 263,0 $(M+H)^+$, 1,65 (thời gian lưu).

N-metyl-2-nitro-3-(triflometyl)anilin



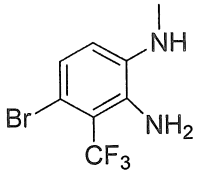
Bổ sung solution of NaOH (100mg, 2,500mmol) trong 2ml nước vào dung dịch chứa N-metyl-N-(2-nitro-3-(triflometyl)phenyl)axetamit (100mg, 0,381mmol) trong EtOH (5ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được pha loãng bằng nước (50ml), chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được 40mg, (47,6%) hợp chất nêu tên ở đề mục.

4-brom-N-metyl-2-nitro-3-(triflometyl)anilin



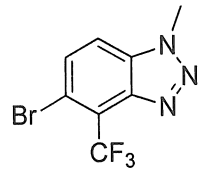
Bổ sung 1-bromopyrolidine-2,5-dion (3,15g, 17,72mmol) vào dung dịch chứa N-metyl-2-nitro-3-(triflometyl)anilin (3,9g, 17,72mmol) trong DMF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được 4,2g, (79%) hợp chất thô nêu ở đề mục. LC-MS *m/z* 299,0 $(M+H)^+$, 1,22 (thời gian lưu).

4-brom-N1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-diamin



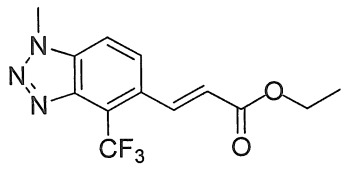
Bổ sung kẽm (3,15g, 48,2mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-N-metyl-2-nitro-3-(triflometyl)anilin (14,4g, 48,2mmol) trong AcOH (5ml) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 8,6g, (66,4%) hợp chất thô nêu ở đề mục. LC-MS *m/z* 271,0 $(M+H)^+$, 1,77 (thời gian lưu).

5-brom-1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



Bổ sung nhỏ giọt $NaNO_2$ (2,205g, 32,0mmol) trong nước (20ml) vào 4-brom-N1-metyl-3-(triflometyl)benzen-1,2-diamin (8,6g, 32,0mmol) trong H_2SO_4 (350ml, 1400mmol) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Hỗn hợp được kiềm hoá bằng ammonia cô, và sau đó chiết bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ tách ra được được rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan: EtOAc = 4: 1) để thu được 4,2g (42,7%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 281 $(M+H)^+$, 1,71 (thời gian lưu).

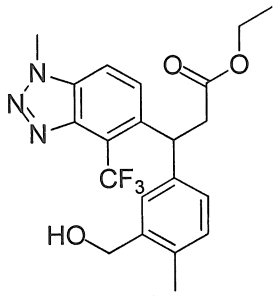
(E)-etyl 3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (1,425ml, 13,06mmol), tri-o-tolylphosphin (0,199g, 0,654mmol), và DIPEA (1,524ml, 8,73mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00g, 3,57mmol) trong DMF (10ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được xối nitơ trong 3 phút sau thời gian bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,073g, 0,325mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Phản ứng sau đó được lọc qua xelit và rửa bằng

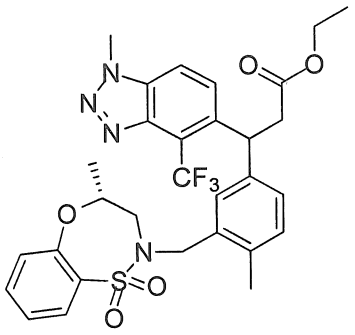
EtOAc. Các lới hữu cơ được rửa bằng nước (3 lần). Lớp nước chiết lại bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng an Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 40% EtOAc/ Hexan và sau đó 5% MeOH/DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (0,680g, 52%) LC-MS *m/z* 300 $(M+H)^+$, 0,95 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



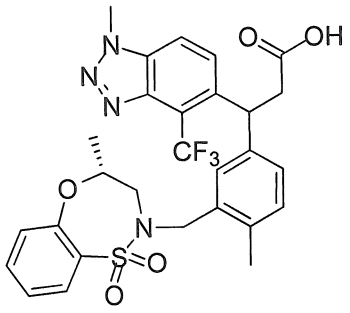
Bổ sung Et_3N (0,394ml, 2,83mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,052g, 0,105mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,680g, 1,886mmol) và axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,509g, 3,07mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) và nước (15ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 1,5 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh và hầu hết dung môi được loại bỏ. Chất cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 LẦN), các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng an Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 40% EtOAc/ DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (0,649g, 80%) LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 0,95 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,119ml, 0,475mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,100g, 0,237mmol) và (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,061g, 0,285mmol) trong THF khô (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (0,120g, 0,475mmol) và khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 50% EtOAc/ Hexan để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (0,132, 90%) LC-MS *m/z* 422 $(M+H)^+$, 1,22 phút (thời gian lưu).

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

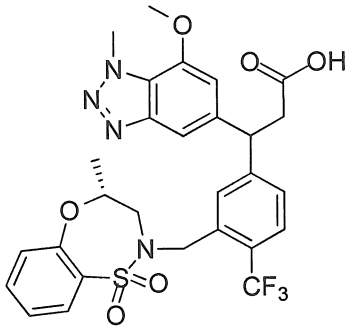


Bổ sung LiOH (0,015g, 0,642mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,132g, 0,214mmol) trong THF (1ml), MeOH (1,000ml), và nước (1,000ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc và axit hóa bằng HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 LẦN). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được cô. Chất cặn thu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Atlantics T3

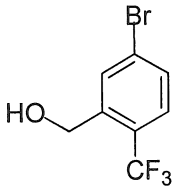
19x150mM 5u cột điều chế), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 40% đến 65% với CH_3CN và nước trong 10 phút để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (81mg, 64%), LC-MS *m/z* 589 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 131

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic

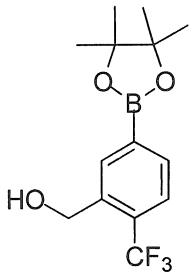


(5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol



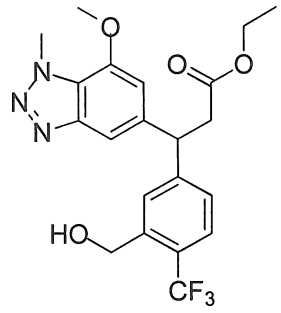
Bổ sung 1,7M BH_3•THF (24,78ml, 37,2mmol) vào dung dịch chứa axit 5-brom-2-(triflometyl)benzoic (2,50g, 9,29mmol) trong THF (25ml) trong bồn nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh trong bồn nước đá và bổ sung tiếp 1,0M BH_3•THF (27,9ml, 27,9mmol) vào và khuấy trong 9 giờ. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng MeOH và tất cả dung môi được cô. Chất cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa EtOAc/sat NaHCO3 và chiết nước bằng EtOAc (3 LẦN), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 3% EtOAc/ DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,20g, 81%) LC-MS *m/z* 254 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol



Phản ứng này được thực hiện theo 3 phản ứng đều nhau trong 3 bình phản ứng vi sóng. Bổ sung bis(pinacolato)diboron (2,292g, 9,02mmol), và kali axetat (2,214g, 22,56mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol (1,918g, 7,52mmol) trong 1,4-dioxan (34,2ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được khử khí bằng nitơ trong 5 phút và sau đó bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,317g, 0,451mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 20 phút. Các ví dụ kết hợp được lọc qua cột Celite và rửa bằng EtOAc. Tất cả dung môi được cô. Chất cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước (4 LẦN), nước muối, và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 20% EtOAc/ DCM. Sản phẩm được tinh chế một lần nữa sử dụng 0 đến 20% Axeton/Hexan để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (0,722g, 31%). Sản phẩm không ổn định với điều kiện LCMS vì vậy cấu trúc được xác nhận bằng NMR. ^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ ppm 1,39 (s, 12H) 1,82 (t, *J*=6,40 Hz, 1H) 4,91 (d, *J*=6,02 Hz, 2H) 7,67 (d, *J*=7,53 Hz, 1H) 7,85(d, *J*=7,78 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H).

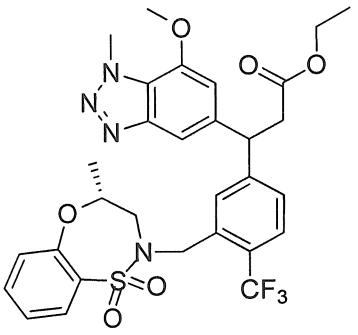
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung Et_3N (0,160ml, 1,148mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,019g, 0,038mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,200g, 0,765mmol) và (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-

(triflometyl)phenyl)metanol (0,168g, 0,556mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,25ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,062g, 0,205mmol) ở điểm này và gia nhiệt trong 2 giờ nữa. Dung môi được cô và chất cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 LẦN). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 40% EtOAc/ DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,23g, 28%) LC-MS *m/z* 438 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu).

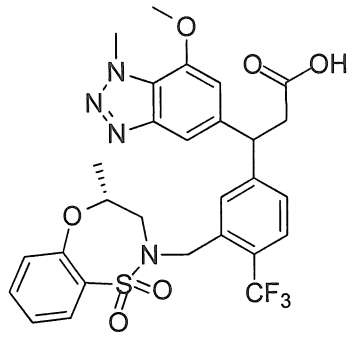
Etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,108ml, 0,433mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (0,123g, 0,217mmol) và (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,055g, 0,260mmol) trong THF khô (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (0,109g, 0,433mmol) và khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó nó được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung thêm một phần tributylphosphin (0,108ml, 0,433mmol) và khuấy nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung thêm một phần tributylphosphin (0,054ml, 0,217mmol) và khuấy trong 10 phút. Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (9,23mg, 0,043mmol) và ADDP (0,055g, 0,217mmol) và khuấy trong 5 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng Isco Combiflash Rf và rửa giải, 0 đến 50% EtOAc/ Hexan và

rửa giải tinh chế lại, 0 đến 10% EtOAc/ DCM để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (0,080g, 47%) LC-MS *m/z* 633 $(M+H)^+$, 1,22 phút (thời gian lưu).

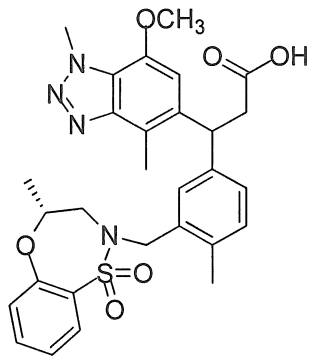
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic



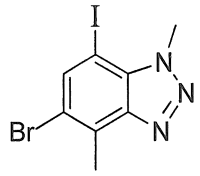
Bổ sung LiOH (7,36mg, 0,307mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat (0,080g, 0,102mmol) trong THF (1ml), MeOH (1,000ml), và nước (1,000ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc và axit hóa bằng HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 LẦN) và các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và dung môi được cô. Chất cặn thu được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Atlantics T3 19x150mM 5u cột điều chế), rửa giải với tốc độ 18ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 40% đến 70% băng CH_3CN và nước trong 10 phút để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (41mg, 62%), LC-MS *m/z* 605 $(M+H)^+$, 1,11 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 132

Axit 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

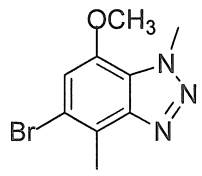


5-brom-7-iodo-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



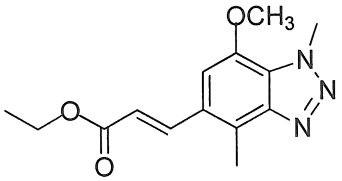
$NaIO_4$ (0,378g, 1,769mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp được khuấy chứa AcOH (2ml) với Ac_2O (2,98ml, 31,5mmol) được làm lạnh đến 5-10°C. Bổ sung nhỏ giọt rất chậm H_2SO_4 cô (1,792ml, 33,6mmol). Sau đó bổ sung 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1g, 4,42mmol), và khuấy liên tục trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá chứa Na_2SO_3 hòa tan từ trước. Sau 15 phút, chất kết tủa thu được được kết hợp với EtOAc và dung dịch Na_2SO_3. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút) để thu được 286mg (18,34%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 351,9, 353,9 $(M+H)^+$, 1,03 (thời gian lưu).

5-brom-7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



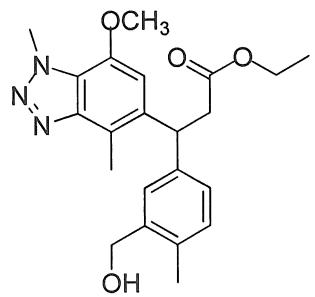
Bổ sung copper(I) iodua (77mg, 0,406mmol) và Cs_2CO_3 (530mg, 1,625mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-7-iodo-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (286mg, 0,813mmol) trong MeOH (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 40 phút. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút) để thu được 68mg (32,7%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 256,1, 258,0 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



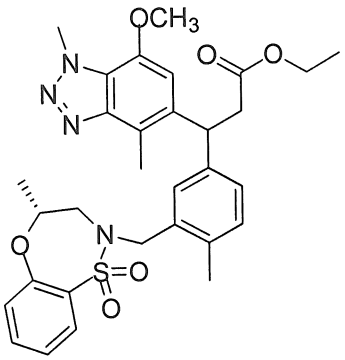
Bổ sung etyl acrylat (206mg, 2,062mmol), DIPEA (0,240ml, 1,374mmol) và $Pd(OAc)_2$ (11,57mg, 0,052mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (88mg, 0,344mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút) để thu được 90mg (95%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 276,1 $(M+H)^+$, 0,93 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



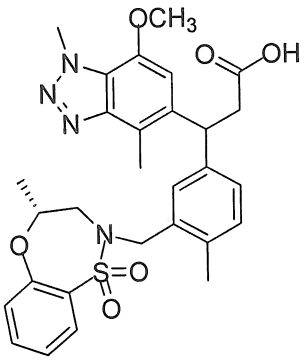
Bổ sung Et_3N (0,137ml, 0,981mmol) vào huyền phù chứa (E)-etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (90mg, 0,327mmol), axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (65,1mg, 0,392mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (16,12mg, 0,033mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,4-dioxan (1ml) và nước (1,000ml). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 95°C trong 4 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút) để thu được 90mg (69,3%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 398,0 $(M+H)^+$, 0,94 (thời gian lưu).

Etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,056ml, 0,224mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (43mg, 0,112mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (26,3mg, 0,123mmol), ADDP (56,6mg, 0,224mmol) trong THF (1ml) ở 0°C. Sau khi bổ sung loại bỏ bồn nước đá và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 35 phút) để thu được 53mg (71,8%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 593,3 $(M+H)^+$, 1,14 (thời gian lưu).

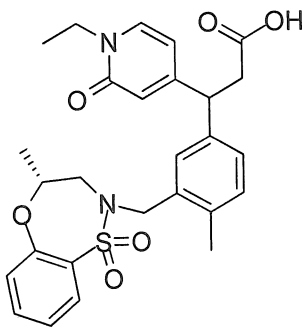
Axit 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



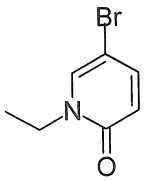
Bổ sung NaOH (35,8mg, 0,894mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl) propanoat (53mg, 0,089mmol) trong MeOH (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp thô được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl (1N) đến khi độ pH=1. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hoà để thu được 23,4mg (45,5%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 565,2 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

Ví dụ 133

Axit 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

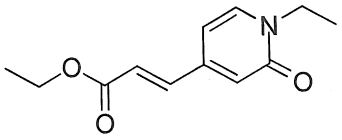


5-brom-1-etylpyridin-2(1H)-on



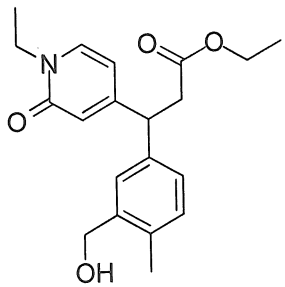
Bổ sung iodoetan (747mg, 4,79mmol) và K_2CO_3 (1323mg, 9,57mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2-metoxypyridin (600mg, 3,19mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Sau đó dung môi được làm cho bay hơi. Bổ sung 20ml nước vào chất cặn, sau đó nó được điều chỉnh đến độ pH=8. EtOAc (3x30ml) được chiết lớp nước. Lớp hữu cơ kết hợp, làm khô bằng Mg_2SO_4 và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 đến 80% MeOH/CH_2CH_2 trong 35 phút) để thu được 300mg (46,5%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 202,1 $(M+H)^+$, 0,61 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat



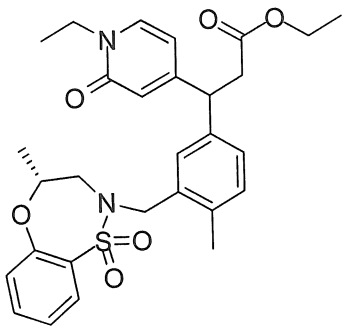
Bổ sung etyl acrylat (847mg, 8,46mmol), tri-o-tolylphosphin (129mg, 0,423mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (729mg, 5,64mmol) và $Pd(OAc)_2$ (47,5mg, 0,212mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-etylpyridin-2(1H)-on (285mg, 1,411mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 208mg (66,6%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 221,9 $(M+H)^+$, 0,71 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



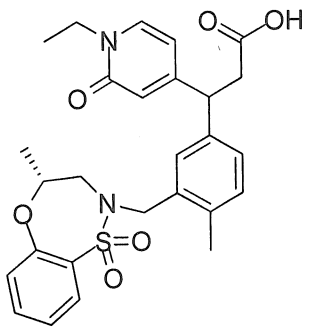
Bổ sung Et3N (0,189ml, 1,356mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (22,29mg, 0,045mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (100mg, 0,452mmol) trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (4,5ml) và nước (1,5ml), axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (90mg, 0,542mmol). sau đó nó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 88,5mg (57%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 344,3 $(M+H)^+$, 0,78 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (88mg, 0,289mmol) và ADDP (133mg, 0,525mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (86,5mg, 0,263mmol) trong THF (2ml) ở 0°C. Sau đó bổ sung tributylphosphin (106mg, 0,525mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 56mg (39,6%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 539,3 $(M+H)^+$, 1,05 (thời gian lưu).

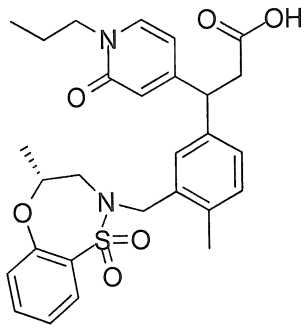
Axit 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



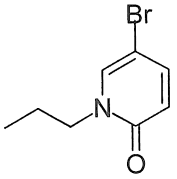
Bổ sung LiOH (24,90mg, 1,040mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (56mg, 0,104mmol) trong MeOH (1ml) và nước (0,1ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung HCl (1N) đến khi độ pH=1. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được 40mg (75%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 511,3 $(M+H)^+$, 0,91 (thời gian lưu).

Ví dụ 134

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic

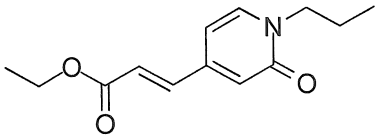


5-brom-1-propylpyridin-2(1H)-on



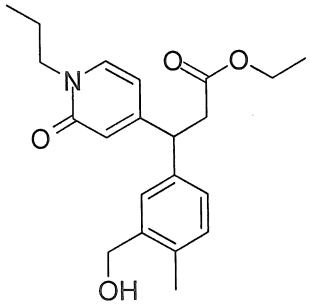
Bổ sung K_2CO_3 (1906mg, 13,79mmol) và 1-iodopropan (879mg, 5,17mmol) vào dung dịch chứa 5-bromopyridin-2(1H)-on (600mg, 3,45mmol) trong DMF (10ml). Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 600mg (83%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 216,2 $(M+H)^+$, 0,68 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat



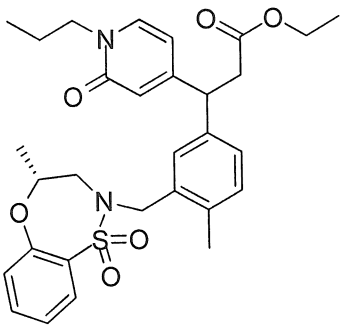
Bổ sung etyl acrylat (1724mg, 17,22mmol), tri-o-tolylphosphin (262mg, 0,861mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1483mg, 11,48mmol) và $Pd(OAc)_2$ (97mg, 0,430mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-propylpyridin-2(1H)-on (620mg, 2,87mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 532mg (79%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 235,9 $(M+H)^+$, 0,77 (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



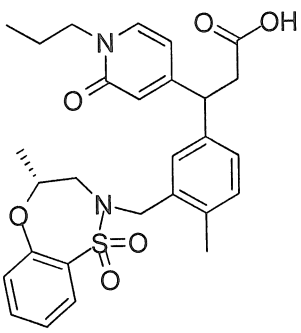
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (127mg, 0,765mmol), Et_3N (194mg, 1,913mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (31,4mg, 0,064mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)acrylat (150mg, 0,638mmol) trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (4,5ml) và nước (1,5ml). Sau đó nó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 107mg (47%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 358,1 $(M+H)^+$, 0,82 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (104mg, 0,343mmol) và ADDP (157mg, 0,623mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (107mg, 0,312mmol) trong THF (2ml) ở 0°C. Sau đó bổ sung tributylphosphin (126mg, 0,623mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến RT và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 160mg (93%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 553,5 $(M+H)^+$, 1,10 (thời gian lưu).

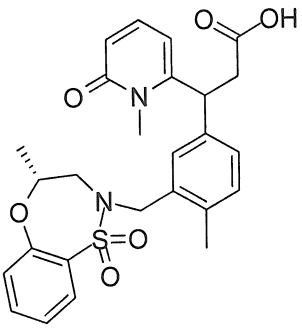
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic



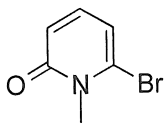
Bổ sung LiOH (69,3mg, 2,89mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoat (160mg, 0,289mmol) trong MeOH (1ml) và nước (0,1ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung HCl (1N) đến khi độ pH=1. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được 31,8mg (20,94%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

Ví dụ 135

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoic



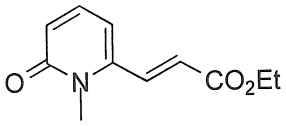
6-brom-1-metylpyridin-2(1H)-on



Bổ sung K_2CO_3 (1191mg, 8,62mmol) và MeI (612mg, 4,31mmol) vào dung dịch chứa 6-bromopyridin-2(1H)-on (500mg, 2,87mmol) trong DMF (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó

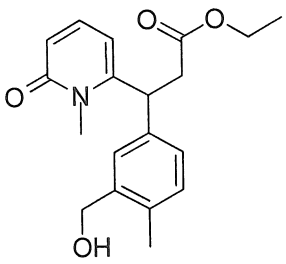
được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 280mg (51,8%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 188,0 $(M+H)^+$, 0,54 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)acrylat



Bổ sung tri-o-tolylphosphin (136mg, 0,447mmol), etyl acrylat (895mg, 8,94mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (770mg, 5,96mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-1-metylpyridin-2(1H)-on (280mg, 1,489mmol) trong DMF (10ml). Sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (50,2mg, 0,223mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 4 giờ. Bổ sung nước để làm dừng phản ứng. Bổ sung EtOAc, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết một lần với EtOAc, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 40ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 96mg (31,1%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 208,1 $(M+H)^+$, 0,62 (thời gian lưu).

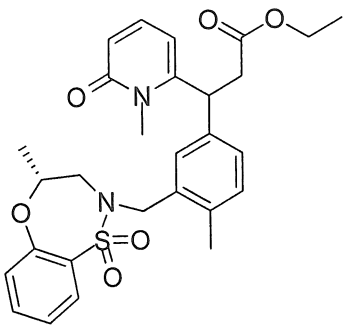
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (91mg, 0,550mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (22,60mg, 0,046mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)acrylat (95mg, 0,458mmol) trong 1,4-dioxan (4,5ml) và nước (1,5ml). Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với

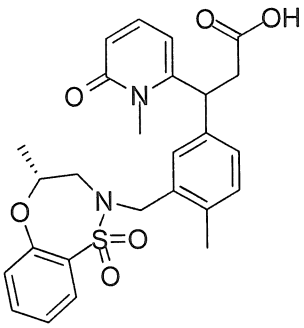
gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 130mg (86%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 330,2 $(M+H)^+$, 0,75 (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoat



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (101mg, 0,331mmol) và ADDP (152mg, 0,602mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoat (95mg, 0,301mmol) trong THF (2ml) ở 0°C. Sau đó bổ sung tributylphosphin (122mg, 0,602mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến RT và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế trên cột silica (12g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien chạy từ 100% CH_2Cl_2 s đến 80% MeOH/CH_2Cl_2 trong 35 phút) để thu được 150mg (95%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 525,4 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

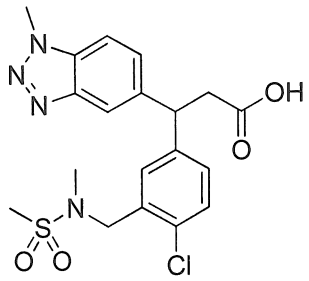
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoic



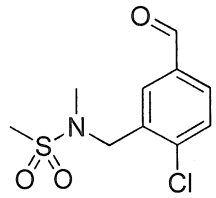
Bổ sung LiOH (4,34mg, 0,181mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoat (95mg, 0,181mmol) trong MeOH (2ml) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến RT và khuấy trong 1,5 giờ. Bổ sung HCl (1N) đến khi độ pH=1. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được 31,8mg (20,94%) hợp chất nêu tên ở đề mục. LC-MS *m/z* 497,3 $(M+H)^+$, 0,87 (thời gian lưu).

Ví dụ 136

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylmetansulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

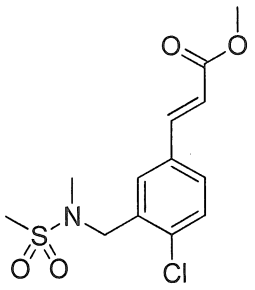


N-(2-clo-5-formyl-benzyl)-N-metyl-metansulfonamit



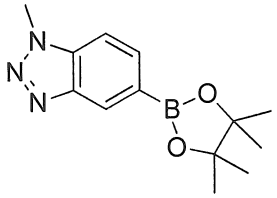
Hỗn hợp chứa 4-clo-3-(bromometyl)benzaldehyt (0,25g, 1,07mmol), N-metyl metansulfonamit (0,129g, 1,18mmol) và K_2CO_3 (0,163g, 1,18mmol) trong MeCN được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Việc lọc và cô đến khô thu được sản phẩm dạng dầu mầu vàng (0,247g, 88%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (M+18)+ 279, RT 1,15 phút.

(E)-3-{4-clo-3-[(metansulfonyl-metyl-amino)-metyl]-phenyl}-acrylic axit metyl este



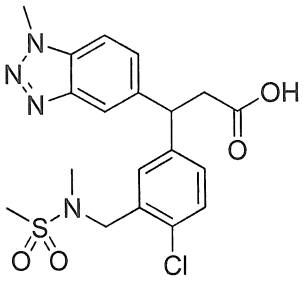
Dung dịch được khuấy t-BuOK (0,212g, 1,89mmol) trong THF (10ml) ở 0°C dưới N_2 được xử lý bằng trimetyl phosphonoaxetat (0,403g, 2,17mmol). Sau 30 phút, bổ sung dung dịch chứa N-(2-clo-5-formyl-benzyl)-N-metyl-metansulfonamit (0,247g, 0,94mmol) trong THF (2ml). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, sau đó được xử lý bằng NH_4Cl (nước, bão hoà), pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc và cô đến khô sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel (100% DCM) thu được sản phẩm dạng chất rắn không mầu (0,277g, 92%). LCMS (M+18)+ 335/337|(Cl), RT 1,30 phút.

1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-benzotriazol



Hỗn hợp khuấy bao gồm 5-brom-1-metylbenzotriazol (được điều chế theo PCT Int. Appl., 2012119046; 1,28g, 6,04mmol), bis(pinacolato)diboron (1,69g, 6,04mmol), KOAc (1,18g, 12,08mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,221g, 0,30mmol) trong dioxan được khử khí bằng N_2 trong 10 phút và sau đó gia nhiệt ở 90°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được chia giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và cô đến khô. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc/petrol gradien 0-40%) để thu được sản phẩm (1,21g, 72%). LCMS $(M+H)^+$ 260, RT 1,30 phút.

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylmetansulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

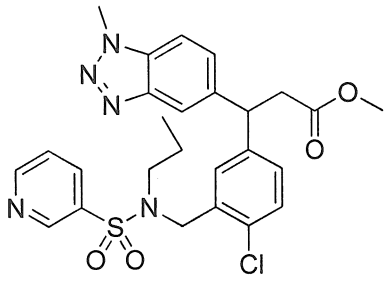


Hỗn hợp được khuấy bao gồm metyl este của axit (E)-3-{4-clo-3-[(metansulfonyl-metyl-amino)-metyl]-phenyl}-acrylic (0,117g, 0,37mmol), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-benzotriazol (0,191g, 0,74mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,009g, 0,02mmol), Et_3N (0,056g, 0,55mmol), 1,4-dioxan (0,18ml) và nước (1,23ml) được gia nhiệt trong bình phản ứng ở 95°C trong 18 giờ. Bổ sung LiOH (1M, 2ml) và hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được xử lý bằng axit xitric (5%, nước) và chiết bằng $CHCl_3$:IPA (3:1, x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô đến khô. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Agilent, phương pháp axit formic và Agilent TFA) thu được sản phẩm dạng dầu không mầu (0,028g, 17%). LCMS $(M+H)^+$ 437/439(Cl), RT 0,99 phút.

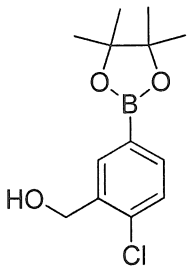
^1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,92 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,56-7,46 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 4,75 (1H, t), 4,44 (2H, s), 4,31 (3H, s), 3,18 (2H, d), 2,92 (3H, s), 2,76 (3H, s).

Ví dụ 137

Metyl 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoat

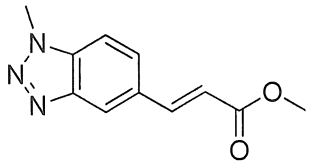


[2-clo-5-(3,3,4,4-tetrametyl-dioxaborolan-1-yl)-phenyl]-metanol



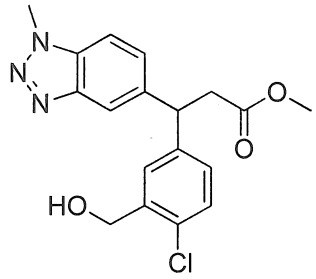
Hỗn hợp được khuấy bao gồm 5-brom-2-clobenzyl alcohol (4,10g, 18,0mmol), bis(pinacolato)diboron (5,53g, 21,6mmol) và KOAc (7,05g, 71,8mmol) trong dioxan được khử khí bằng N_2, xử lý bằng $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,756g, 1,08mmol), và gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2,5 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (50% DCM/petrol) để thu được chất rắn không mầu (3,5g, 73%). Phân đoạn khác chứa chất ít tinh khiết hơn một chút được tách ở dạng dầu mầu vàng (1,0g, 12%). LCMS (M+18)+ 286/288(Cl), RT 1,38 phút.

(E)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-acrylic axit metyl este



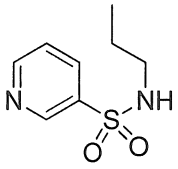
Dung dịch được khuấy chứa t-BuOK (2,10g, 18,6mmol) trong THF (100ml) ở 0°C dưới N_2 được xử lý bằng trimetyl phosphonoaxetat (4,30g, 23,3mmol). Sau 30 phút, bổ sung từ từ từng phần 1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehyt (2,50g, 15,5mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp được xử lý bằng NH_4Cl (nước, bão hoà), pha loãng bằng nước và sau đó chiết bằng n-heptan (x3), thu được chất kết tủa mà được tách ra bằng cách lọc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô, thu được chất rắn mầu be mà được rửa bằng toluen và làm khô trong chân không. Chất này được kết hợp với chất kết tủa nêu trên để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu be (3,1g, 92%). LCMS $(M+H)^+$ 218, RT 1,12 phút.

metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic



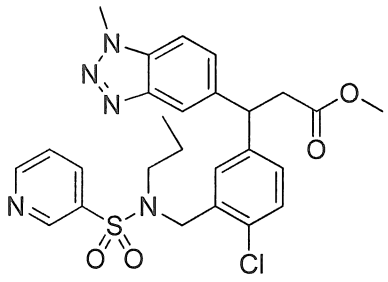
Hỗn hợp được khuấy bao gồm [2-clo-5-(3,3,4,4-tetrametyl-dioxaborolan-1-yl)-phenyl]-metanol (0,927g, 3,45mmol), metyl este của axit (E)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-acrylic (0,500g, 2,30mmol),$[RhCl(cod)]_2$ (0,057g, 0,12mmol), Et_3N (0,349g, 3,45mmol), 1,4-dioxan (1,2ml) và nước (7,7ml) được gia nhiệt ở 95°C trong 6 giờ. Bổ sung thêm [2-clo-5-(3,3,4,4-tetrametyl-borolan-1-yl)-phenyl]-metanol (0,5 eq) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,050g, 0,10mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt một lần nữa trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng $CHCl_3$:IPA (3:1, x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được hấp phụ vào MeOH và dung dịch được xử lý bằng 2 giọt HCl đậm đặc, sau đó khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Cô đến khô tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký silica gel (100% DCM) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu trắng (0,560g, 68%). LCMS $(M+H)^+$ 360/362(Cl), RT 1,18 phút.

Pyridin-3-sulfonic axit propylamit



Dung dịch được khuấy chứa 3-pyridylsulfonyl clorua hydroclorua (0,240g, 1,12mmol) và iPr_2NEt (0,217g, 1,68mmol) trong DCM (4ml) ở 4°C được xử lý bằng n-propylamin (0,166g, 2,80mmol). Sau 3 giờ phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ (nước, bão hoà) và chiết bằng EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô thu được dầu mầu vàng (0,217g, 97%). LCMS MH+ 201, (M-H)- 199, RT 0,95 phút.

Metyl 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoat

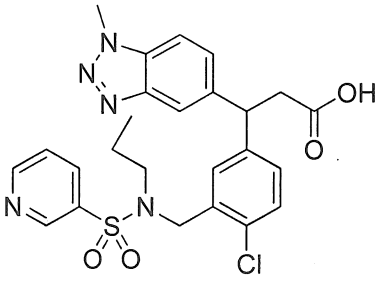


Dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,250g, 0,69mmol), propylamit của axit pyridin-3-sulfonic (0,139g, 0,69mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,354g, 1,39mmol) trong THF (2ml) ở 4°C dưới N_2 được xử lý bằng tri-n-butylphosphin (0,284g, 1,39mmol). Huyền phù dầy được tạo thành và hỗn hợp được pha loãng bằng THF (4ml), sau đó làm nóng đến RT. Sau 16 giờ hỗn hợp được làm lạnh đến 4°C và xử lý thêm với 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,354g, 1,39mmol) và tri-n-butylphosphin (0,284g, 1,39mmol). Sau 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được xử lý bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng rửa giải gradien (100% DCM đến 40% EtOAc trong DCM) tiếp theo là HPLC điều chế thu được sản phẩm ở dạng chất rắn không mầu (0,040g, 11%). LCMS MH+ 542/544(Cl), RT 1,38 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,94 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,32-7,25 (2H, m), 4,73 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,20 (2H, dd), 3,17-3,08 (2H, m), 1,35-1,27 (2H, m), 0,66 (3H, t).

Ví dụ 138

Axit 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

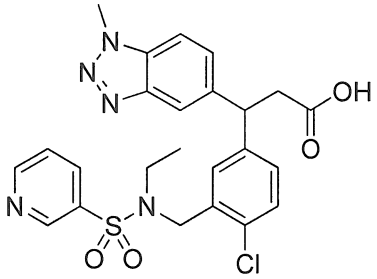


Dung dịch chứa metyl 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoat (0,10g, 0,18mmol) trong MeOH (6ml) được xử lý bằng LiOH (1M, dung dịch nước, 4ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được pha loãng bằng nước, điều chỉnh đến độ pH 4-5 và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng phenomenix silica cartridge. LC/MS biểu thị tinh khiết không đủ: chất cặn được kết hợp vào EtOAc và chiết thành NaOH (x2, 2M). Các lớp nước kết hợp được rửa bằng EtOAc, sau đó axit hóa bằng axit xitric (pH ~4-5). Các lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3), và các lớp hữu cơ này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn không mầu (0,019g, 20%). LCMS $(M+H)^+$ 528/530(Cl), RT 1,09 phút.

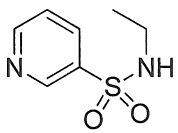
^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,20-8,15 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,44-7,39 (1H, m), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,51 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,18-3,09 (4H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,65 (3H, t).

Ví dụ 139

Axit 3-{4-clo-3-[(N-etylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

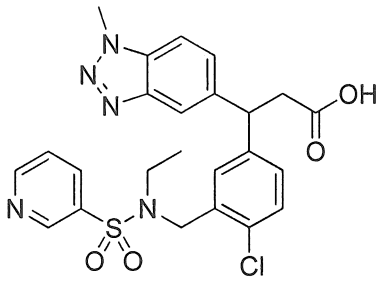


Etylamit của axit pyridin-3-sulfonic



Điều chế sử dụng quy trình tương tự với propylamit của axit pyridin-3-sulfonic, sử dụng 3-pyridylsulfonyl clorua hydroclorua (0,300g, 1,40mmol), iPr_2NEt (0,217g, 1,68mmol), etylamin (2M trong THF, 1,40ml, 2,8mmol) và DCM (4ml), để thu được dầu mầu vàng (0,161g, 62%). LCMS M-H 185, RT 0,58 phút.

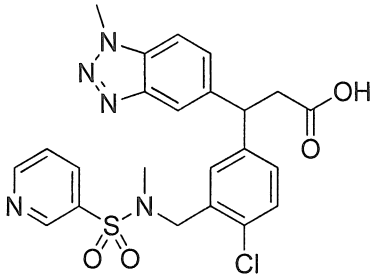
Axit 3-{4-clo-3-[(N-etylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic



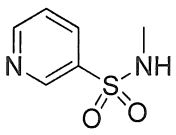
Điều chế từ metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,250g, 0,69mmol) và etylamit của axit pyridin-3-sulfonic (0,129g, 0,69mmol), sử dụng quy trình tương tự với axit 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic, để thu được dầu không mầu (0,043g, 12%). LCMS (M-H)- 514,00, RT 1,04 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,94 (1H, d), 8,76 (1H, dd), 8,18 (1H, dt), 7,89 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,29 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,54 (2H, s), 4,32 (3H, s), 3,30-3,24 (2H, m), 3,21-3,09 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Ví dụ 140

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

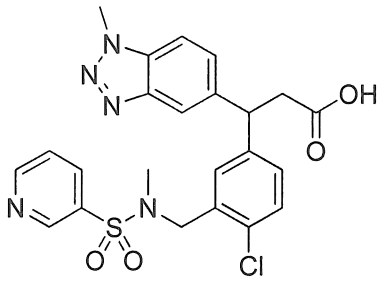


Metylamit của axit pyridin-3-sulfonic



Điều chế sử dụng quy trình tương tự với propylamit của axit pyridin-3-sulfonic, sử dụng 3-pyridylsulfonyl clorua hydroclorua (0,355g, 1,40mmol), metylamin (33% trong MeOH, 3ml, excess) và DCM (3ml), để thu được chất rắn mầu trắng (0,357g, quant.). LCMS M-H 173, RT 0,54 phút.

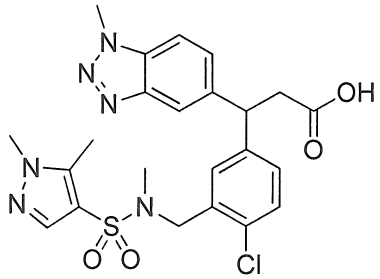
Axit 3-{4-clo-3-[(N-metylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic



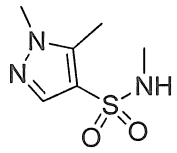
Dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,120g, 0,33mmol), metylamit của axit pyridin-3-sulfonic (0,057g, 0,33mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,168g, 0,67mmol) trong THF (4ml) dưới N2 được xử lý bằng tri-n-butylphosphin (0,135g, 0,67mmol). Sau 16 giờ hỗn hợp được xử lý thêm bằng 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,168g, 0,67mmol) và tri-n-butylphosphin (0,135g, 0,67mmol). Sau 4 giờ tiếp theo, hỗn hợp được xử lý bằng LiOH (1M, dung dịch nước, 3ml) và khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và rửa bằng EtOAc (x3). Pha nước được axit hóa bằng 1M HCl và chiết bằng iPrOH/CHCl3 (1/3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm chất rắn mầu trắng nhờ (0,022g, 13%). LCMS M-H 500/502, RT 1,00 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,98 (1H, d), 8,88-8,76 (1H, m), 8,30-8,18 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,76-7,60 (2H, m), 7,60-7,44 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,36-7,25 (2H, m), 4,75 (1H, t), 4,53-4,34 (2H, m), 4,34-4,25 (3H, m), 3,08-2,88 (2H, m), 2,82-2,64 (3H, m).

Ví dụ 141

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metyl-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

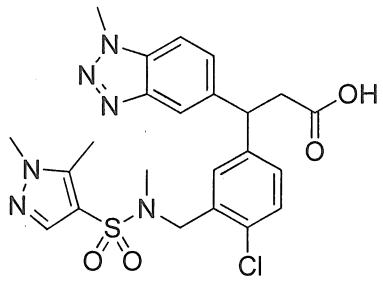


metylamit của axit 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic



Điều chế bằng quy trình tương tự với propylamit của axit pyridin-3-sulfonic, sử dụng 1,4-dimetylpyrazol-4-ylsulfonyl clorua (0,389g, 2,00mmol), metylamin (33% trong MeOH, 3ml, dư) và DCM (2ml), để thu được chất rắn mầu trắng (0,312g, 83%). LCMS M-H 190, RT 0,59 phút.

Axit 3-{4-clo-3-[(N-metyl-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic

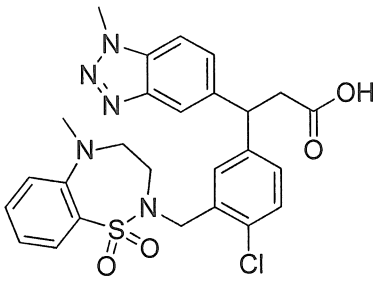


Dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,125g, 0,35mmol), metylamit của axit 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic (0,066g, 0,35mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,177g, 0,69mmol) trong THF (2ml) dưới N_2 được xử lý bằng tri-n-butylphosphin (0,139g, 0,69mmol). Sau 16 giờ hỗn hợp được xử lý thêm bằng 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,177g, 0,69mmol) và tri-n-butylphosphin (0,139g, 0,69mmol). Sau 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được xử lý bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica (MeOH/DCM gradien 0-10%) để thu được chất rắn mà được kết hợp vào MeOH (0,5ml), được xử lý bằng LiOH (1M, dung dịch nước, 3ml) và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Pha nước được axit hóa bằng 1M HCl và chiết bằng iPrOH/CHCl3 (2x, 1/3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm ở dạng chất rắn không mầu (0,009g, 5%). LCMS (M-H)- 515, RT 1,03 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,93-7,85(1H, m), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45-7,36 (1H, m), 7,36-

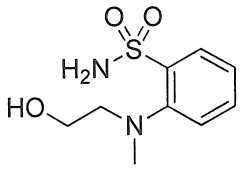
7,25 (2H, m), 4,79-4,70 (1H, m), 4,31 (3H, s), 4,25 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,00 (2H, d), 2,58 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Ví dụ 142

Axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

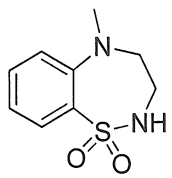


2-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-benzensulfonamit



Hỗn hợp được khuấy bao gồm 2-flobenzensulfonamit (3,00g, 17,1mmol), 2-(metylamino)etanol (2,57g, 34,3mmol), Cs_2CO_3 (11,2g, 34,3mmol) và DMSO (11ml) được gia nhiệt ở 120°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được xử lý thêm với 2-(metylamino)etanol (2,57g, 34,3mmol) và Cs_2CO_3 (11,2g, 34,3mmol), và gia nhiệt ở 120°C trong 16 giờ nữa. Sau khi làm lạnh hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô thu được dầu không mầu (1,8g, 46%). LCMS MH+ 231, RT 0,93 phút.

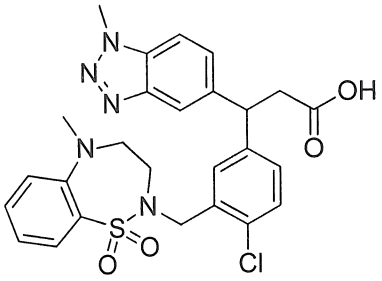
5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit



Dung dịch được khuấy chứa 2-[(2-hydroxy-etyl)-metyl-amino]-benzensulfonamit (1,20g, 5,21mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (2,66g, 10,4mmol) trong THF (260ml) ở 4°C được xử lý bằng tri-n-butylphosphin (2,13g, 10,4mmol). Hỗn hợp được

làm nóng đến RT và khuấy qua đêm và sau đó cô đến khô. Chất cặn được cho chạy qua sắc ký silica (rửa giải với 50% DCM/petrol tiếp theo là 100% DCM). Chất kết tủa được tạo thành trong một phân đoạn, mà được tách bằng cách lọc và làm khô trong chân không, thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu vàng (0,383g, 76%) Thu được thêm 0,080g bằng HPLC điều chế từ các phân đoạn không tinh khiết. LCMS MH+ 213, RT 0,98 phút.

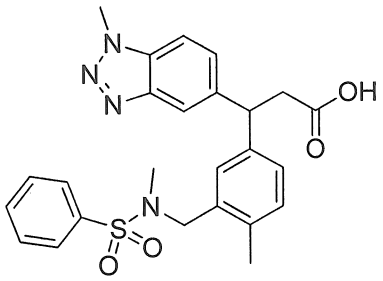
Axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



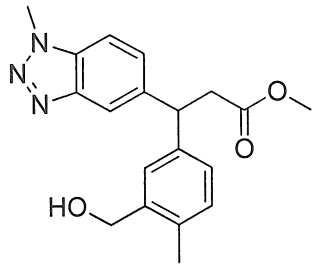
Dung dịch được khuấy chứa metyl este của axit 3-(4-clo-3-hydroxymetyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,254g, 0,71mmol), 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,100g, 0,47mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,240g, 0,94mmol) trong THF (2ml) ở 4°C được xử lý bằng tri-n-butylphosphin (0,193g, 0,94mmol). Bổ sung thêm THF (4ml) do huyền phù dầy được tạo thành, và hỗn hợp được làm ấm đến RT. Sau 4 giờ hỗn hợp được làm lạnh đến 4°C, và xử lý thêm với 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (0,240g, 0,94mmol) và tri-n-butylphosphin (0,193g, 0,94mmol). Hỗn hợp được làm nóng đến RT và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó xử lý bằng NaOH (2M, 2ml) và khuấy thêm trong 3 giờ. Hỗn hợp được axit hóa sử dụng axit xitric và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Tinh chế bằng HPLC thu được sản phẩm ở dạng dầu không mầu (0,004g, 2%). LCMS MH+ 540, RT 1,12 phút. ^1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,88 (1H, s), 7,85(1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,50 (3H, d), 7,34-7,25 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, t), 4,75 (1H, t), 4,31 (5H, s), 3,41 (2H, s), 3,03 (3H, s), 2,99 (2H, dd).

Ví dụ 143

Axit 3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido) metyl]phenyl}propanoic

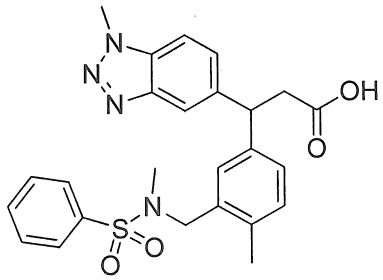


metyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic



Hỗn hợp được khuấy bao gồm metyl este của axit (E)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-acrylic (0,325g, 1,50mmol), axit 3-hydroxymetyl-4-metylbenzenboronic (0,498g, 3,0mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,037g, 0,08mmol), Et_3N (0,3ml, 2,25mmol), 1,4-dioxan (5ml) và nước (0,5ml) được gia nhiệt ở 95°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến RT hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đến khô. Tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (EtOAc/petrol gradien 30-80%) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu trắng (0,406g, 80%). LCMS $(M+H)^+$ 340, RT 1,16 phút.

Axit 3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido) metyl]phenyl}propanoic

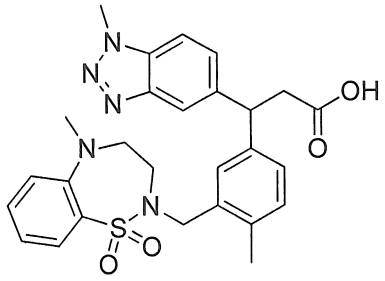


Điều chế bằng quy trình tương tự với axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic, sử dụng metyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,123mg, 0,36mmol) và N-metyl benzensulfonamit (0,062g, 0,36mmol), bằng cách tinh chế bằng HPLC (Agilent axit formic) để thu được sản phẩm ở dạng dầu không mầu (0,040g, 23%). LCMS $(M+H)^+$ 479, RT 1,06 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,91-7,82 (3H, m), 7,74-7,60 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,21-7,10 (3H, m), 4,67 (1H, t), 4,29 (3H, s), 4,13 (2H, s), 3,01 (2H, d), 2,46 (3H, s), 2,40-2,30 (3H, m).

Ví dụ 144

Axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

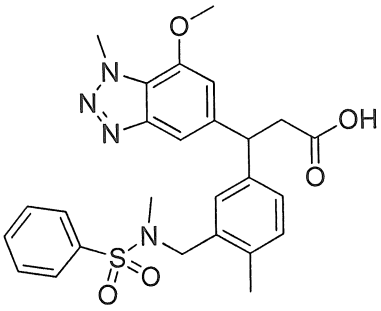


Điều chế sử dụng quy trình tương tự với axit 3-{4-clo-3-[(N-metylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic, sử dụng 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,080g, 0,38mmol) và metyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,192g, 0,57mmol), bằng cách tinh chế bằng HPLC (Agilent, axit formic) để thu được chất rắn không mầu (0,038g, 19%). LCMS $(M+H)^+$ 520, RT 1,10 phút.

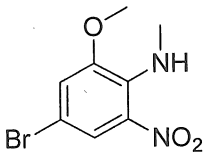
^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,90-7,85(2H, m), 7,66 (1H, d), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,27-7,13 (4H, m), 7,08 (1H, t), 4,68 (1H, t), 4,31 (3H, s), 4,20 (2H, s), 3,26 (4H, s), 3,14 (2H, d), 3,02 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ví dụ 145

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic

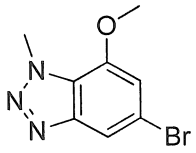


4-brom-2-metoxy-6-nitro-N-metylanilin



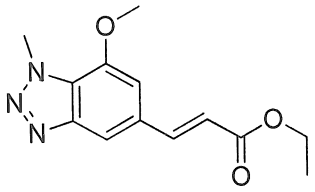
Dung dịch được khuấy chứa 2-metoxy-4-brom-6-nitroanilin (0,525g, 2,13mmol) trong DMF (3ml) ở 4°C được xử lý bằng NaH (0,051g, 2,13mmol). Sau 30 phút hỗn hợp được xử lý bằng MeI. Sau 30 phút nữa hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được lọc. Chất lọc được làm khô để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu đỏ, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,486g, 87%). LCMS MH+ 261/263, RT 1,42 phút.

5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol



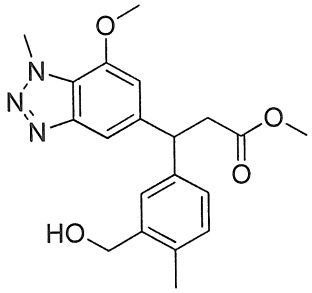
Hỗn hợp chứa 4-brom-2-metoxy-6-nitro-N-metylanilin (0,527g, 2,02mmol) và bột kẽm (0,65g, 10mmol) trong AcOH (glacial, 15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc. Các chất lọc kết hợp được cô đến khô, và chất cặn hòa tan trong H2SO4 (10% dung dịch nước, 20ml). Sau khi làm lạnh đến 4°C, dung dịch khuấy được xử lý bằng $NaNO_2$ (0,167g, 2,42mmol) trong ba phần. Sau 30 phút, dung dịch được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Pha hữu cơ kết hợp làm khô (MgSO4), được lọc và cô đến khô để thu được sản phẩm, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,515g, quant.). LCMS $(M+H)^+$ 242/244, RT 1,23phút.

(E)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-acrylic axit etyl ester



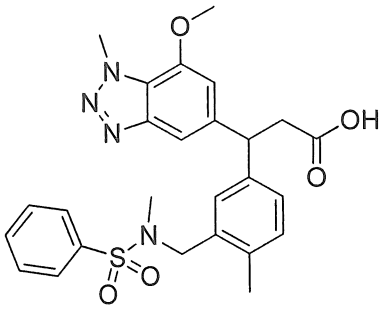
Dung dịch được khuấy chứa 5-brom-7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol (564mg, 2,33mmol) trong DMF (15ml) được xử lý bằng etyl acrylat (0,43ml, 4,66mmol) và DIPEA (1,03ml, 5,81mmol) và được khử khí bằng N2 trong 10 phút, sau đó xử lý bằng $Pd(OAc)_2$ (0,052g, 0,23mmol) và tri-2-tolylphosphin (0,143g, 0,47mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 90 phút, sau đó làm lạnh và pha loãng bằng nước. chiết với DCM (3 lần), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, cô đến khô và sắc ký silica (EtOAc/petrol, gradien 20-70%) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu trắng (0,582g, 96%). LCMS $(M+H)^+$ 262, RT 1,28 phút.

etyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic



Điều chế bằng quy trình tương tự với metyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic, sử dụng etyl este của axit (E)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-acrylic (0,261g, 1mmol), axit 3-hydroxymetyl-4-metylbenzenboronic (0,249g, 1,5mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,025g, 0,05mmol), Et_3N (0,20ml, 1,5mmol), 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,2ml), tiếp theo là sắc ký silica (EtOAc/petrol gradien 0-60%) để thu được chất rắn mầu trắng (0,143g, 37%). LCMS $(M+H)^+$ 384, RT 1,26 phút.

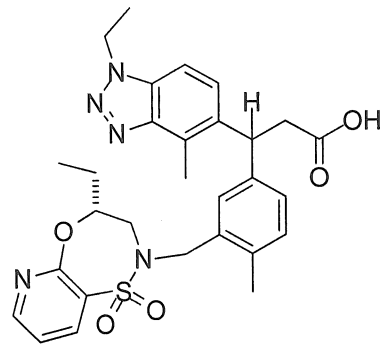
Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic



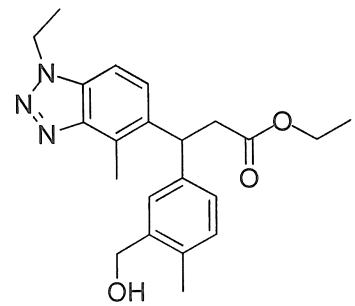
Điều chế bằng quy trình tương tự với axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic, sử dụng etyl este của axit 3-(3-hydroxymetyl-4-metyl-phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzotriazol-5-yl)-propionic (0,116mg, 0,30mmol) và N-metyl benzensulfonamit (0,052g, 0,30mmol), bằng cách tinh chế bằng HPLC để thu được sản phẩm thuỷ tinh không mầu (0,039g, 26%). LCMS $(M+H)^+$ 509, RT 1,10 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7,84 (2H, d), 7,73-7,55 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,27-7,15 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,83 (1H, s), 4,64 (1H, t), 4,37 (3H, s), 4,11 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,01-2,84 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ví dụ 146

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

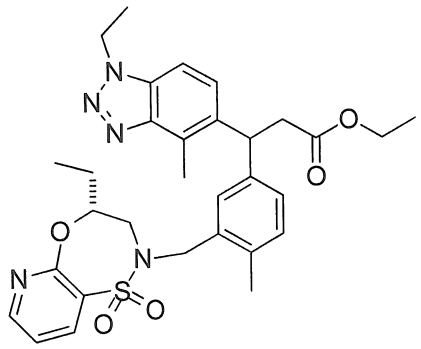


Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metyl phenyl)propanoat



Bổ sung (E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1,037g, 4,0mmol), axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,996g, 6,00mmol), $[RhCl(cod)]_2$ (0,099g, 0,200mmol), và Et_3N (0,558ml, 4,00mmol) vào 1,4-dioxan (28ml), và nước (14ml) và dòng Ar được thổi qua hỗn hợp trong ~2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí Argon trong 3 giờ ở 23°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được pha loãng bằng DCM (15ml) và sản phẩm thô được được tinh chế qua sắc ký silica gel với gradien chạy từ DCM đến 60% EtOAc trong DCM trong 30 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl) propanoat (1,50g, 3,93mmol, hiệu suất 98%) dạng bọt dính mầu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 0,90 - 1,09 (m, 3H) 1,46 - 1,68 (m, 3H) 2,13 - 2,33 (m, 3H) 2,68 - 2,87 (m, 3H) 2,88 - 3,19 (m, 2H) 3,80 - 4,04 (m, 2H) 4,43 - 4,65 (m, 4H) 4,84 - 4,99 (m, 1H) 6,87 - 7,06 (m, 2H) 7,09 - 7,17 (m, 1H) 7,17 - 7,25 (m, 3H) 7,25 - 7,34 (m, 1H). LC-MS *m/z* 382,3 $(M+H)^+$, 0,92 (thời gian lưu).

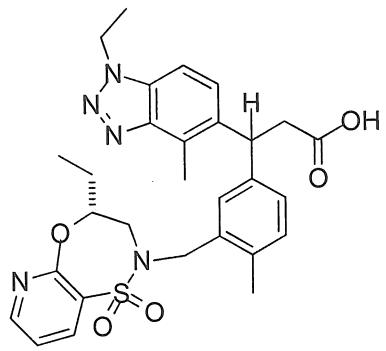
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1,5g, 3,93mmol), (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,942g, 4,13mmol) và ADDP (1,984g, 7,86mmol) được hòa tan trong THF (42ml) và bổ sung tributylphosphin (1,964ml, 7,86mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được hòa tan lại trong DCM. và được tinh chế qua sắc ký silica gel. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (2,3g, 3,89mmol, hiệu suất

99%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,78 - 0,97 (m, 3H) 0,98 - 1,13 (m, 3H) 1,43 - 1,56 (m, 3H) 2,24 (s, 3H) 2,68 - 2,82 (m, 3H) 2,86- 3,18 (m, 3H) 3,34 - 3,61 (m, 1H) 3,86 - 4,00 (m, 2H) 4,16 - 4,42 (m, 1H) 4,46 - 4,70 (m, 2H) 4,79 - 4,98 (m, 1H) 6,87 - 7,00 (m, 1H) 7,00 -7,10 (m, 2H) 7,19 (s, 5H) 8,01 - 8,25 (m, 1H) 8,11 - 8,22 (m, 1H) 8,23- 8,48 (m, 1H) 8,29 - 8,50 (m, 1H) 8,30 - 8,54 (m, 1H).). LC-MS *m/z* 592,4 $(M+H)^+$, 1,12 (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

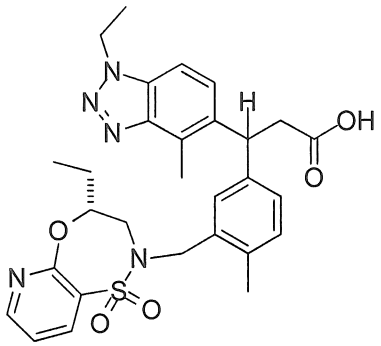


Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (2,3g, 3,89mmol) được hòa tan trong THF (30ml) và bổ sung dung dịch chứa LiOH (1,862g, 78mmol) được hòa tan trong H_2O (30,0ml). Bổ sung đủ MeOH (50ml) để tạo thành dung dịch đục và hỗn hợp được khuấy 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và nước (40ml) và các pha được tách. Pha nước được kết hợp với HCl 6M (20ml, 120mmol) được chiết một lần nữa bằng EtOAc (75ml) và các hữu cơ kết hợp làm khô ($MgSO_4$) và cô để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (1,84g, 3,26mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,95 (thời gian lưu).

Mẫu thu được được tách thành các chất đồng phân tinh khiết bằng SFC bất đối (sắc ký lỏng siêu tới hạn) Cột: Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; Đồng dung môi: 30% MeOH; Tỉ lệ dòng chảy: 50g/phút; Sức đối áp: 100bar

Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô *trong chân không*. Các mẫu khô được chuyển vào bình 20ml được định lượng trước bằng MeOH, và làm khô trong môi trường nitơ ở 45°C để thu được hai chất đồng phân.

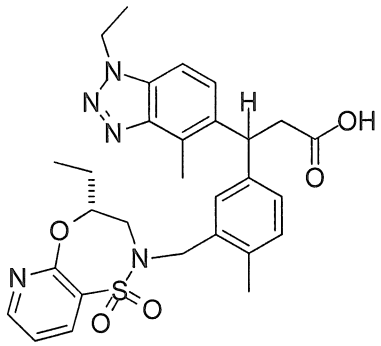
Axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Chất đồng phân thứ nhất rửa giải: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) ppm 0,70 - 0,94 (m, 3H) 1,46 - 1,65 (m, 4H) 2,10 - 2,31 (m, 3H) 2,64 - 2,80 (m, 3

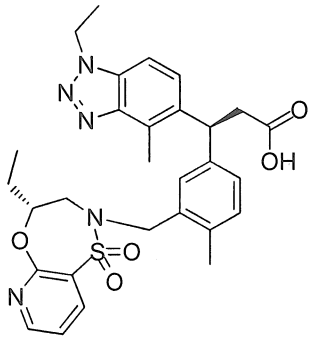
H) 2,84 - 3,16 (m, 3H) 3,32 - 3,58 (m, 1H) 3,86 - 4,04 (m, 1H) 4,15 - 4,40 (m, 2H) 4,49 - 4,63 (m, 2H) 4,80 - 4,95 (m, 1H) 6,91 - 7,01 (m, 1H)7,01 - 7,10 (m, 2H) 7,13 - 7,33 (m, 4H) 8,08 - 8,22 (m, 1H) 8,33 - 8,50 (m, 1H).). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,99 (thời gian lưu).

Axit (R)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

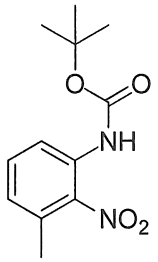


Chất đồng phân thứ hai được rửa giải: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 0,59 - 0,86 (m, 3H) 1,32 - 1,53 (m, 4H) 2,17 (s, 3H) 2,55 - 2,77 (m, 3H) 2,79 - 3,09 (m, 3H) 3,23- 3,50 (m, 3H) 3,75 - 3,94 (m, 1H) 4,12 - 4,37 (m, 1H) 4,42 - 4,59 (m, 2H) 4,74 - 4,90 (m, 1H) 6,83 - 6,93 (m, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 2H) 7,12 (s, 3H) 7,14 - 7,29 (m, 2H) 8,00 - 8,19 (m, 1H) 8,25 - 8,39 (m, 1H). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 0,97 (thời gian lưu).

Axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

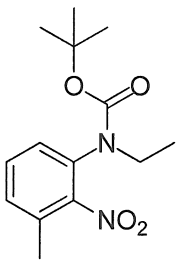


Tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (50,1g, 182mmol) và TEA (25,4ml, 182mmol) vào hỗn hợp bao gồm axit 3-metyl-2-nitrobenzoic (30g, 166mmol) trong tert-butanol (250ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 82°C trong 10 giờ sau thời gian 2000ml nước được bổ sung. Chất kết tủa thu được lọc để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (41g, 135mmol, hiệu suất 82%). LC-MS *m/z* 153,1 $(M\text{-}Boc)^+$, 1,78 (thời gian lưu).

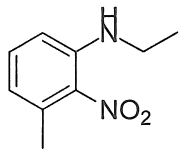
Tert-butyl etyl(3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat



Bổ sung NaH (6,28g, 157mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (36g, 143mmol) trong DMF (300ml) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, bổ sung iodoetan (12,69ml, 157mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau thời gian mà nó được được làm

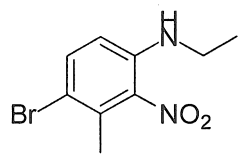
dừng bằng NH_4Cl, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), rửa bằng NaCl bão hoà, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục tert-butyl etyl(3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (39g, 90%). LC-MS *m/z* 303,1 $(M+Na)^+$, 1,39 (thời gian lưu).

N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin



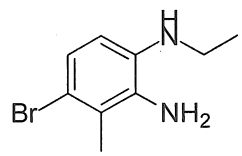
Bổ sung TFA (110ml, 1428mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl metyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (39g, 146mmol) trong DCM (300ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ sau thời gian mà dung môi được loại bỏ và pH được điều chỉnh đến độ pH = 9, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (22g, 113mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* 181 $(M+H)^+$, 1,34 (thời gian lưu).

4-brom-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin



Bổ sung từ từ hỗn hợp bao gồm NBS (18,11g, 102mmol) trong DMF (150ml) vào dung dịch chứa N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (22g, 113mmol) trong DMF (150ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau thời gian mà nó được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml), rửa bằng nước muối, làm khô bằng Mg_2SO_4 và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục 4-brom-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (28g, 106mmol, hiệu suất 94%). LC-MS *m/z* 261,0, 262,0 $(M+H)^+$, 1,89 (thời gian lưu).

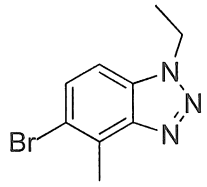
4-brom-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-diamin



Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (98g, 432mmol) trong EtOH (100ml) vào dung dịch chứa 4-brom-N-etyl-3-metyl-2-nitroanilin (28g, 108mmol) trong EtOH (100ml). Khuấy hỗn

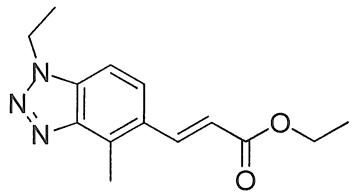
hợp phản ứng ở 95°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH đến khi pH lớn hơn 14. Chất rắn được lọc để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục 4-brom-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-diamin (17g, hiệu suất 68,7%). LC-MS *m/z* 230,9 $[(M+H)^+$, 1,58 (thời gian lưu).

5-brom-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



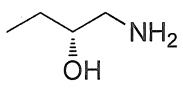
Huyền phù được khuấy chứa 4-brom-N1-etyl-3-metylbenzen-1,2-diamin (8g, 34,9mmol) trong H_2SO_4 (7,44ml, 140mmol) được xử lý bằng dung dịch chứa $NaNO_2$ (3,61g, 52,4mmol) trong nước (150ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau thời gian mà nó được lọc để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục 5-brom-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (6,7g, 26,5mmol, hiệu suất 76%). LC-MS *m/z* 240,1, 243,1 $[(M+H)^+$, 1,92 (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



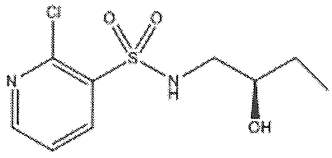
Hỗn hợp chứa tri-o-tolylphosphin (0,849g, 2,79mmol), etyl acrylat (5,59g, 55,8mmol), 5-brom-1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (6,7g, 27,9mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,313g, 1,395mmol), và K_2CO_3 (7,71g, 55,8mmol) trong DMF (50ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Sản phẩm được tinh chế trên cột silica gel và rửa giải bằng hexan:EtOAc (4: 1) để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (5g, 18,50mmol, hiệu suất 66,3%). LC-MS *m/z* 260,2 $[(M+H)^+$, 1,63 (thời gian lưu).

(R)-1-aminobutan-2-ol



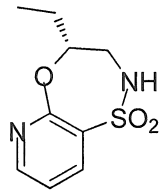
Bổ sung (R)-2-etyloxiran (4g, 55,5mmol) vào dung dịch chứa NH_4OH (~28% dung dịch trong H_2O) (21,60ml, 555mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (R)-1-aminobutan-2-ol (4,5g, 50,5mmol, hiệu suất 91%). ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δppm 0,97 (t, J=7,53 Hz, 3H) 1,42 - 1,53 (m, 2H) 1,71 (br. s., 3H) 2,47 - 2,59 (m, 1H) 2,85(dd, J=12,80, 3,26 Hz, 1H) 3,39 - 3,49 (m, 1H).

(R)-2-clo-N-(2-hydroxybutyl)pyridin-3-sulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (2,477g, 17,92mmol) tiếp theo là 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (3,8g, 17,92mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-amino-2-butanol (2,5g, 28,0mmol) trong THF (80ml) và nước (16ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (100ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục 2-clo-N-(2-hydroxybutyl)pyridin-3-sulfonamit (5,1g, 17,56mmol, hiệu suất 98%). LC-MS *m/z* 265,1 $(M+H)^+$, 1,29 (thời gian lưu).

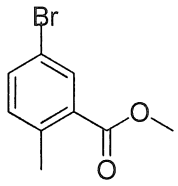
(R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOtBu (3,81g, 34,0mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-clo-N-(2-hydroxybutyl)pyridin-3-sulfonamit (3g, 11,33mmol) trong dimetyl sulfoxit (10ml). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O đá (30ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Hexan : EtOAc) để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (R)-4-

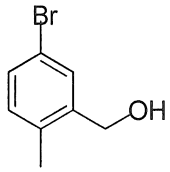
etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (2,0g, 8,76mmol, hiệu suất 77%). LC-MS *m/z* 228,9 $(M+H)^+$, 1,18 (thời gian lưu).

Metyl 5-brom-2-metylbenzoat



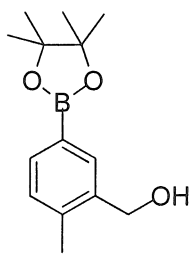
Bổ sung từ từ H_2SO_4 (1ml, 18,76mmol) trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa axit 5-brom-2-metylbenzoic (15g, 69,8mmol) trong MeOH (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 65°C trong 16 giờ. Bổ sung nước (50ml) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng EtOAc (3 x 60ml). Lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục metyl 5-brom-2-metylbenzoat (15g, 65,5mmol, hiệu suất 94%). LC-MS MS *m/z* 231,1 $(M+H)^+$, 1,98 (thời gian lưu)

5-brom-2-metylphenyl)metanol



Bổ sung từ từ $LiAlH_4$ (21,47g, 566mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-brom-2-metylbenzoat (108g, 471mmol) trong THF (1600ml) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung 3,73ml nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là 3,75ml chứa NaOH 10%, và 11,19ml nước, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (5-brom-2-metylphenyl)metanol (88g, 416mmol, hiệu suất 88%). LC-MS MS *m/z* 185,1 (M-OH)+, 1,59 (thời gian lưu)

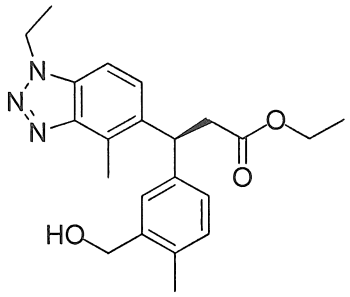
(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol



Bổ sung kali axetat (81g, 821mmol) và bis(pinacolato)diboron (104g, 410mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-metylphenyl)metanol (55g, 274mmol) trong 1,4-dioxan

(1000ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Argon trong 30 phút, và sau đó bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (13,40g, 16,41mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ sau thời gian mà nó được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thô được tinh chế qua sắc ký silica gel sử dụng EtOAc:Hexan (3:7) để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (60g, 230mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* 271,3 $(M+H)^+$, 1,17 (thời gian lưu).

(S)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung dung dịch chứa kali hydroxit (0,865g, 15,43mmol) trong nước (15,43ml) vào dung dịch chứa (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (11,48g, 46,3mmol), (E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (4g, 15,43mmol), Bis(norbornadien)rodi(I)tetrafloborat (0,577g, 1,543mmol), (R)-(+)-2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl (1,131g, 1,666mmol) trong 1,4-dioxan (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 20 giờ trong môi trường nitơ sau thời gian bổ sung 800ml nước và phản ứng chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng Mg_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Hexan/EtoAc) để thu được etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (4,0g, 9,25mmol, hiệu suất 97,7%). LC-MS *m/z* 382,2 $(M+H)^+$, 1,58 (thời gian lưu).

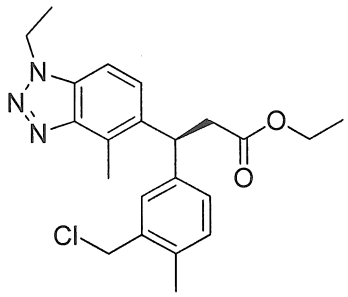
Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (5,2g) được tách thành các chất đồng phân tinh khiết bằng SFC bất đối (sắc ký lỏng siêu tới hạn)

Thiết bị: SFC-200 (Thar, nước); Cột: Chiralpak AD-H 50*250mm 5um (Daicel); nhiệt độ cột: 35°C

Pha động: CO_2 /MeOH(0,5%DEA)= 60/40; Dòng chảy: 160 g/phút; Sức đối áp: 100Bar; chu trình thời gian tiêm cả thảy: 10,0 phút; Lượng tải trên mỗi lần tiêm: 208mg; hòa tan mẫu trong MeOH (41,6mg/ml); độ dài bước sóng: 214nm

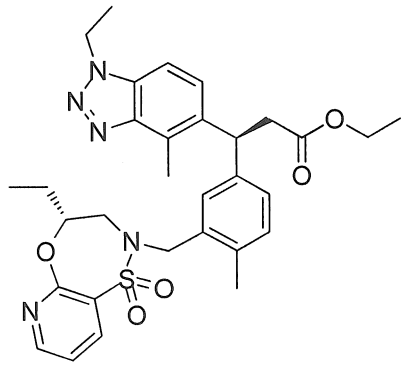
Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô *trong chân không*. Mẫu khô được làm khô trong môi trường nitơ ở 45°C để thu được 3,8g (S)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat.

(S)-etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



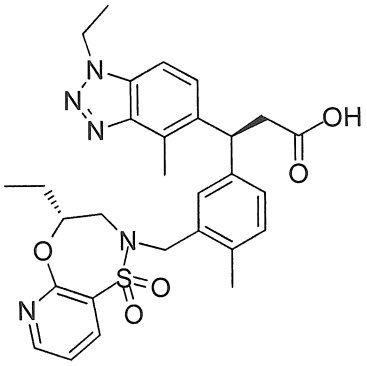
Bổ sung thionyl clorua (0,689ml, 9,44mmol) và một giọt DMF vào dung dịch chứa (S)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (3g, 7,86mmol) trong DCM (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ áp suất giảm để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (S)-etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (3,1g, 7,54mmol, hiệu suất 96%). LC-MS *m/z* 400,2 $(M+H)^+$, 1,77 (thời gian lưu).

(S)-etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung NaH (0,465g, 11,63mmol) dưới Nidrogen vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,946g, 8,53mmol) trong DMF (50ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó bổ sung (S)-etyl 3-(3-(clometyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (3,1g, 7,75mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 10°C trong 2 giờ. Bổ sung nước (50ml) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (S)-etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (4,5g, 6,90mmol, hiệu suất 89%). LC-MS *m/z* 592,3 $(M+H)^+$, 2,07 (thời gian lưu).

Axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

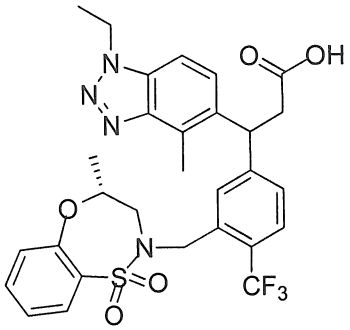


Bổ sung dung dịch chứa NaOH (1,657g, 41,4mmol) trong nước (30,0ml) vào dung dịch chứa (S)-etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (4,5g, 6,90mmol) trong MeOH (36ml) và THF (30,0ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 10°C trong 24 giờ. Bổ sung HCl 2N đến khi pH = 1 và hỗn hợp được lọc. Chất rắn được rửa bằng ête để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (3,6g, 6,39mmol, hiệu suất 93%). LC-MS *m/z* 564,2 $(M+H)^+$, 1,88 (thời gian lưu).

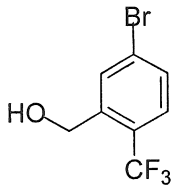
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (t, J=7,15 Hz, 3H) 1,27 - 1,57 (m, 4H) 1,77 (br. s., 1H) 2,25 (s, 3H) 2,76 (s, 3H) 2,84 (d, J=15,31 Hz, 1H) 3,04 (d, J=8,03 Hz, 2H) 3,57 - 3,74 (m, 2H) 3,94 (d, J=14,05 Hz, 1H) 4,35 (br. s., 1H) 4,44 (d, J=14,05 Hz, 1H) 4,68 (q, J=7,45 Hz, 2H) 4,81 (t, J=7,91 Hz, 1H) 7,13 (d, J=7,53 Hz, 1H) 7,19 - 7,28 (m, 2H) 7,47 (d, J=7,78 Hz, 2H) 7,60 (d, J=8,53 Hz, 1H) 8,24 (d, J=7,53 Hz, 1H) 8,56 (d, J=4,77 Hz, 1H) 12,13 (s, 1H).

Ví dụ 147

Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic

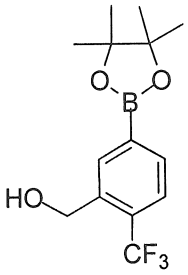


(5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol



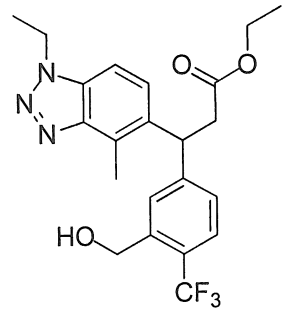
Bổ sung 1,0M BH_3▪THF (27,2ml, 27,2mmol) vào dung dịch chứa axit 5-brom-2-(triflometyl)benzoic (2,44g, 9,07mmol) trong THF (25ml) trong bồn nước đá. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh trong bồn nước đá và được bổ sung thêm 1,0M BH_3▪THF (27,2ml, 27,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được làm dừng bằng MeOH và hòa tan trong EtOAc/sat. $NaHCO_3$. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 LẦN), được rửa bằng nước, (2 lần), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô các dung môi. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (1,95g, 7,28mmol, 80%) LC-MS m/z 236,0 $(M+H)^+$, 0,93 phút (thời gian lưu).

(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol



Bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,195g, 4,71mmol), và kali axetat (1,154g, 11,76mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol (1,00g, 3,92mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được khử khí bằng nitơ trong 5 phút và sau đó bổ sung $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0,165g, 0,235mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trên vi sóng ở 150°C trong 20 phút. Phản ứng được lọc qua cột xelit và rửa bằng EtOAc. Dung môi được cô và chất cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước (4 LẦN), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-20% axeton/hexan để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,727g, 2,40mmol, 61%) ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 1,38 (s, 12H) 4,91 (s, 2H) 7,67 (d, *J*=7,53 Hz, 1H) 7,85(d, *J*=7,53 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H)

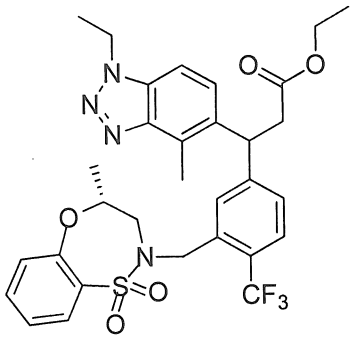
Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung Et_3N (0,231ml, 1,654mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,030g, 0,062mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,286g, 1,103mmol) và (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,350g, 1,158mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) và nước (9,0ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 1,5 giờ. Sau đó, bổ sung thêm (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,067g, 0,221mmol) gia nhiệt trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit cartridge và các dung môi được cô. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-

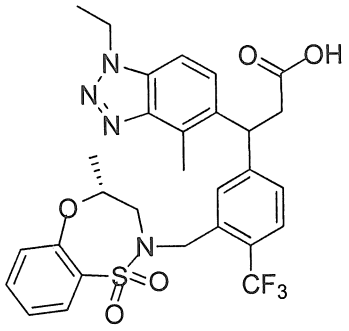
20% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,280g, 0,559mmol, 50%) LC-MS *m/z* 435,0 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,140ml, 0,559mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat (0,140g, 0,280mmol) và (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,072g, 0,336mmol) trong THF khô (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (0,141g, 0,559mmol) và khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bồn nước đá và bổ sung tributylphosphin (0,070ml, 0,280mmol) và khuấy trong 20 phút. Sau đó bổ sung ADDP (0,071g, 0,280mmol) và tiếp tục khuấy ở 0°C và làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-10% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,135g, 0,214mmol, 50%) LC-MS *m/z* 630,0 $(M+H)^+$, 1,25 phút (thời gian lưu).

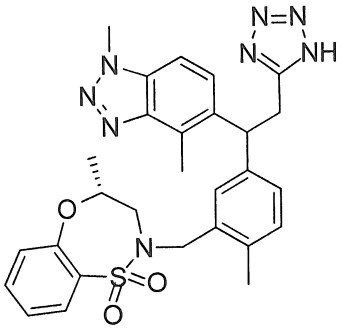
Axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoic



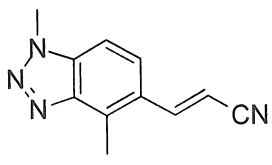
Bổ sung LiOH (0,015g, 0,642mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)propanoat (0,135g, 0,214mmol) trong THF (1ml), MeOH (1,000ml) và nước (1,000ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc và axit hóa bằng HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 LẦN). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,102g, 0,169mmol, 79%) LC-MS *m/z* 603,0 $(M+H)^+$, 1,11 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 148

(4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metylbenzyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



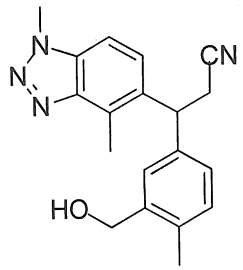
(E)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylonitril



Bổ sung acrylonitril (1,747ml, 26,5mmol), tri-o-tolylphosphin (0,404g, 1,327mmol), và DIPEA (3,09ml, 17,69mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-1,4-

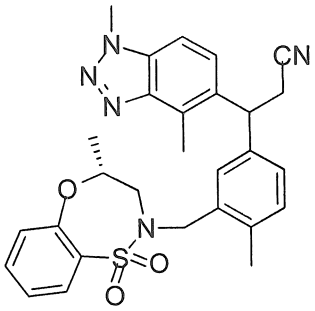
dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,00g, 4,42mmol) trong DMF (11ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được xối nitơ trong 3 phút sau khi bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,149g, 0,664mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trên vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm $Pd(OAc)_2$ (0,149g, 0,664mmol) và gia nhiệt trên vi sóng ở 150°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Các hữu cơ được rửa bằng nước (3 LẦN). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-10% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,583g, 2,94mmol, 66%) LC-MS *m/z* 199,0 $(M+H)^+$, 0,70 phút (thời gian lưu).

3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propannitril



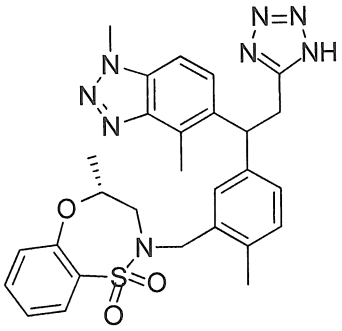
Bổ sung Et_3N (0,615ml, 4,41mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,145g, 0,294mmol) vào dung dịch chứa (E)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylonitril (0,583g, 2,94mmol) và axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,586g, 3,53mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) và nước (15ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và các dung môi được cô. Chất cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), và các lớp nước được chiết trở lại bằng EtOAc. Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-30% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,62g, 1,93mmol, 66%) LC-MS *m/z* 320,0 $(M+H)^+$, 0,74 phút (thời gian lưu).

3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propannitril



Bổ sung tributylphosphin (0,271ml, 1,085mmol) vào dung dịch chứa 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propannitril (0,183g, 0,543mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,122g, 0,570mmol) và ADDP (0,274g, 1,085mmol) trong THF khô (15ml) và khuấy trong 2,5 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-20% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,267g, 0,482mmol, 89%) LC-MS *m/z* 516,0 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu).

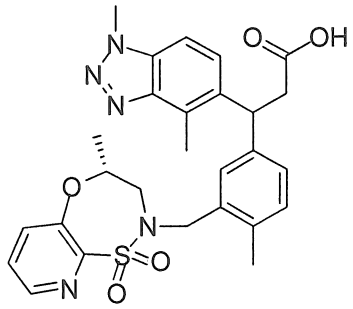
(4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metylbenzyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



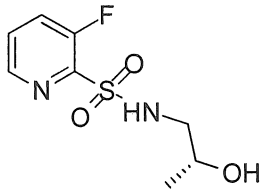
Hỗn hợp chứa 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propannitril (0,217g, 0,391mmol), TMSN3 (0,156ml, 1,174mmol) và TBAF (0,051g, 0,196mmol) trong bình 20ml được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ. Bổ sung thêm THF (0,50ml) và phản ứng được gia nhiệt trong 20 giờ. Bổ sung thêm $TMSN_3$ (0,156ml, 1,174mmol) và phản ứng được gia nhiệt trong 3 giờ. Bổ sung thêm TBAF (0,051g, 0,196mmol) và phản ứng được gia nhiệt trong 2,5 ngày. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,101g, 0,181mmol, 46%) LC-MS *m/z* 559,0 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 149

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

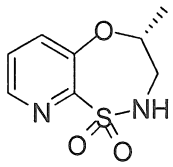


(R)-3-flo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-2-sulfonamit



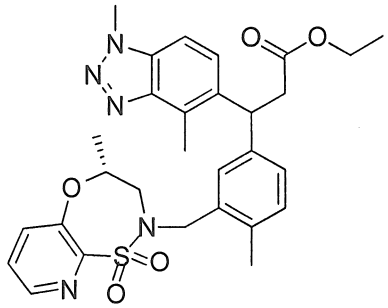
Bổ sung n-BuLi 1,6M trong hexan (21,31ml, 34,1mmol) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2,0M isopropylmagiê clorua trong THF (17,05ml, 34,1mmol) mà được pha loãng thêm trong THF (12ml), và khuấy trong 15 phút. Dung dịch sau đó được làm lạnh đến -10°C và bổ sung nhỏ giọt 2-brom-3-flopyridin (5,00g, 28,4mmol) trong THF (12,00ml) qua qua bơm tiêm trong 30 phút vào dung dịch này và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp sau đó được bổ sung qua bơm tiêm trong 20 phút vào dung dịch chứa sulfuryl clorua (3,47ml, 42,6mmol) trong toluen (12,00ml) ở -10°C và khuấy trong 20 phút. Phản ứng được làm nóng đến 10°C và bổ sung hỗn hợp chứa (R)-1-aminopropan-2-ol (3,20g, 42,6mmol) và DIPEA (14,89ml, 85mmol) trong THF (5ml) qua bơm tiêm trong 30 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung THF (20ml) và DCM (20ml) để hỗ trợ việc trộn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-40-60% EtOAc/DCM. Cột sau đó được xối 5% MeOH/DCM và tất cả chất cặn kết hợp được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-50% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (1,29g, 5,51mmol, 19%) LC-MS *m/z* 235,0 $(M+H)^+$, 0,47 phút (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



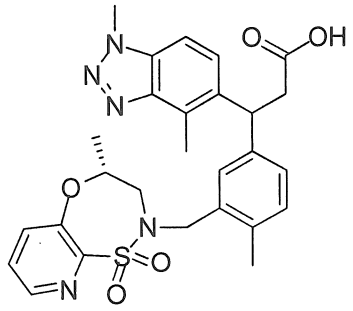
bổ sung KOt-Bu (0,983g, 8,76mmol) vào dung dịch chứa (R)-3-flo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-2-sulfonamit (1,14g, 4,38mmol) trong DMF (20ml). Phản ứng sau đó được khuấy ở 90°C trong 3,5 giờ. Bổ sung thêm KOt-Bu (0,491g, 4,38mmol) và gia nhiệt trong 1,3 giờ. Bổ sung thêm KOt-Bu (0,491g, 4,38mmol) và phản ứng được gia nhiệt trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và đưa vào pH trung hoà bằng cách bổ sung HCl 1M (8,76ml, 8,76mmol). Tất cả dung môi được cô và các chất rắn được nghiền bằng DCM và được lọc. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-80% EtOAc/Hexan để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,494g, 1,84mmol, 42%) LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,43 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-ihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,089ml, 0,357mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,078g, 0,178mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,050g, 0,187mmol) và ADDP (0,090g, 0,357mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung thêm tributylphosphin (0,022ml, 0,089mmol) và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung thêm ADDP (0,022g, 0,089mmol) và khuấy trong 3,5 giờ. Tất cả dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-50% EtOAc/DCM. Chất cặn thu được được tinh chế một lần nữa bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-30% EtOAc/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,087g, 0,120mmol, 67%) LC-MS *m/z* 564,0 $(M+H)^+$, 1,04 phút (thời gian lưu).

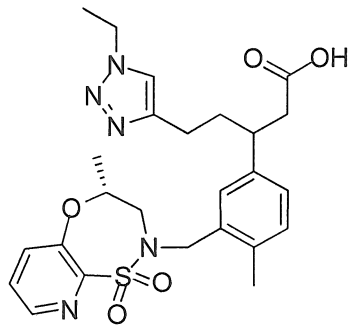
axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



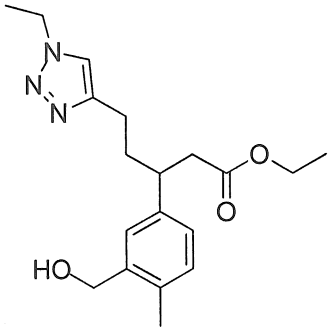
Bổ sung LiOH (0,029g, 1,204mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (0,087g, 0,120mmol), THF (3ml) và nước (3,00ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung dịch được axit hóa bằng HCl 1N và các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,051g, 0,095mmol, 79%) LC-MS *m/z* 536,0 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 150

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

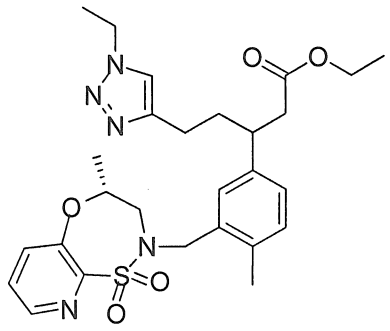


Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat



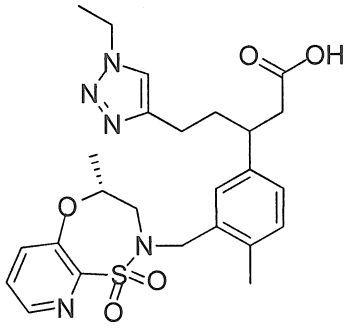
Bổ sung Et_3N (0,655ml, 4,70mmol), (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (817mg, 3,29mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (87mg, 0,176mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (700mg, 3,14mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô và chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-15% MeOH/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,720g, 2,08mmol, 66%) LC-MS *m/z* 346,0 $(M+H)^+$, 0,83 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,072ml, 0,289mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (0,050g, 0,145mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,041g, 0,152mmol) và ADDP (0,073g, 0,289mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Bổ sung thêm tributylphosphin (0,072ml, 0,289mmol) và khuấy trong 18 giờ. Sau đó bổ sung thêm ADDP (0,073g, 0,289mmol) và tributylphosphin (0,181ml, 0,724mmol) và khuấy trong 4 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,056g, 0,103mmol, 71%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

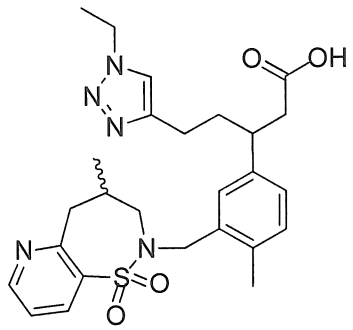
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



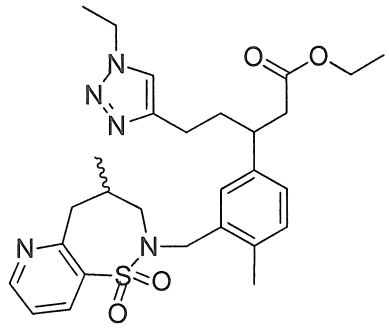
Bổ sung LiOH (0,012g, 0,517mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,056g, 0,103mmol) trong THF (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 21 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,024g, 0,047mmol, 45%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,84 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 151

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic

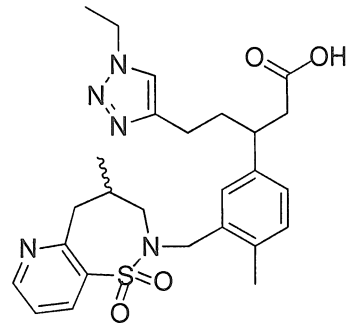


Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,072ml, 0,289mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (0,050g, 0,145mmol), 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (0,032g, 0,152mmol) và ADDP (0,073g, 0,289mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy trong 18 giờ. Bổ sung thêm ADDP (0,073g, 0,289mmol) và bổ sung tributylphosphin (0,145ml, 0,579mmol) và khuấy trong 25 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,040g, 0,070mmol, 48%) LC-MS *m/z* 540,0 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu).

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic

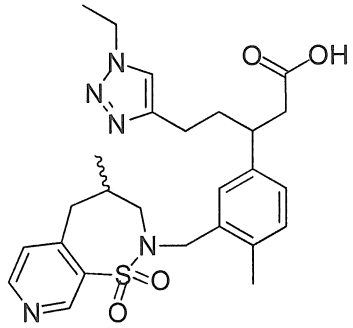


Bổ sung LiOH (8,43mg, 0,352mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,040g, 0,070mmol), trong THF (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 21 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện

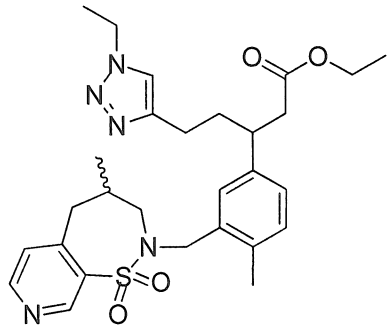
trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,009g, 0,018mmol, 25%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,83 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 152

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic

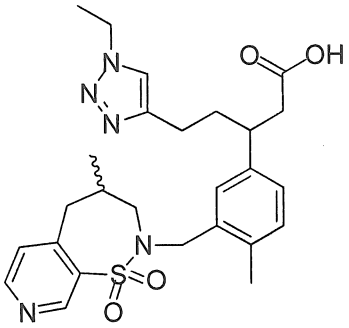


Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,072ml, 0,289mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (0,050g, 0,145mmol), 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (0,032g, 0,152mmol) và ADDP (0,073g, 0,289mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy trong 18 giờ. Bổ sung thêm ADDP (0,073g, 0,289mmol) và tributylphosphin (0,145ml, 0,579mmol) và khuấy trong 21,5 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,060g, 0,096mmol, 66%) LC-MS *m/z* 540,0 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu).

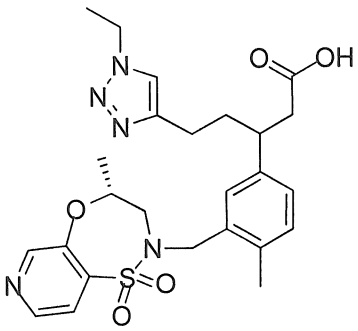
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic



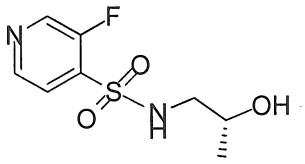
Bổ sung LiOH (0,011g, 0,478mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,060g, 0,096mmol), trong THF (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 21 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,038g, 0,074mmol, 78%) LC-MS *m/z* 512,0 $(M+H)^+$, 0,87 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 153

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



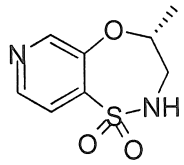
(R)-3-flo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-4-sulfonamit



Bổ sung n-BuLi 1,6M (2,54ml, 4,06mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-flopyridin (0,714g, 4,06mmol) trong THF (30ml) ở -78°C. Sau 1 giờ, bổ sung ngay phức 1,4-diazabixyclo[2,2,2]oxtan bis(sulfur dioxit) (0,975g, 4,06mmol). Loại bỏ bồn sau 2 giờ và phản ứng được làm ấm đến RT trong 30 phút. THF được cho bay hơi và bổ sung DCM khô (15ml). Sau đó bổ sung từ từ N-closucxnimit (0,542g, 4,06mmol)

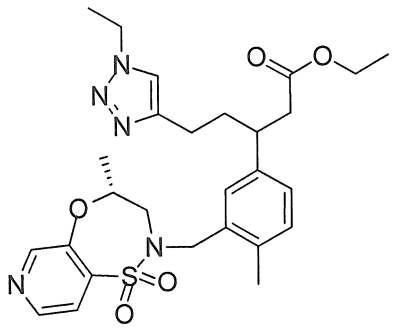
trong DCM (8ml) và khuấy trong 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (R)-1-aminopropan-2-ol (0,305g, 4,06mmol) và DIPEA (1,417ml, 8,11mmol) trong DCM (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng được quan sát bằng LCMS, các dung môi được cô và chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-5% MeOH/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,136g, 0,44mmol, 11%) LC-MS *m/z* 235,0 $(M+H)^+$, 0,52 phút (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (0,201g, 1,788mmol) vào dung dịch chứa (R)-3-flo-N-(2-hydroxypropyl)pyridin-4-sulfonamit (0,136g, 0,447mmol) trong DMF (10ml). Sau đó khuấy phản ứng ở 90°C trong 2,5 giờ và sau đó qua đêm ở 45°C. Bổ sung thêm KOt-Bu (0,201g, 1,788mmol) và khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và axit hóa bằng HCl 1M (0,894ml, 0,894mmol) để trung hòa pH. Dung môi được cô và chất rắn thu được được nghiền bằng DCM. Chất căn lọc được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-5% MeOH/DCM để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục. (0,081g, 0,367mmol, 82%) LC-MS *m/z* 215,0 $(M+H)^+$, 0,48 phút (thời gian lưu).

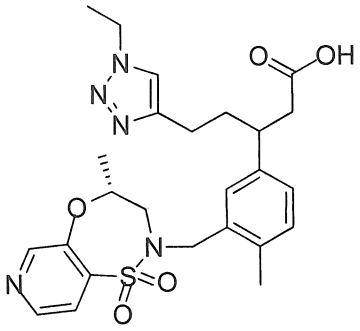
Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,179ml, 0,718mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (0,062g, 0,179mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,040g, 0,188mmol) và ADDP (0,091g, 0,359mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy

trong 20 giờ. Các dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,058g, 0,107mmol, 59%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

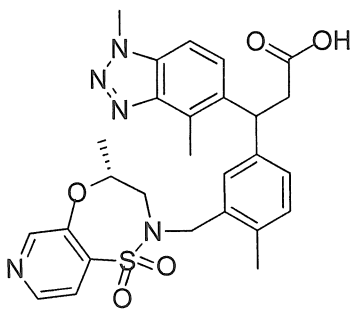
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



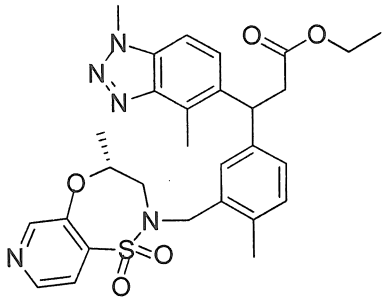
Bổ sung LiOH (0,013g, 0,535mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,058g, 0,107mmol), trong THF (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong18 giờ. Dung môi hữu cơ được cô, và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N, chiết với EtOAc (3 LẦN), rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,035g, 0,069mmol, 64%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 154

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

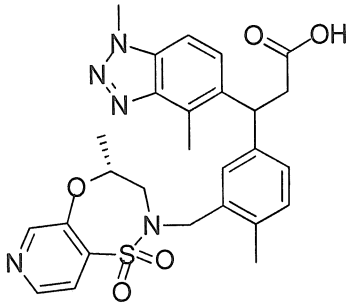


Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,151ml, 0,603mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,071g, 0,145mmol), (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,034g, 0,159mmol) và ADDP (0,076g, 0,301mmol) trong THF khô (3ml) và khuấy trong 2 giờ. Dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,038g, 0,067mmol, 46%) LC-MS *m/z* 542,0 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

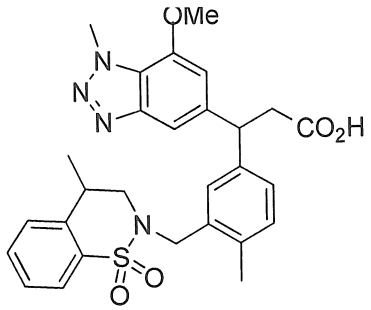


Bổ sung LiOH (8,07mg, 0,337mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (0,038g, 0,067mmol), trong THF (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong18 giờ. Dung môi hữu cơ được cô, và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N, chiết EtOAc (3 LẦN), rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô và

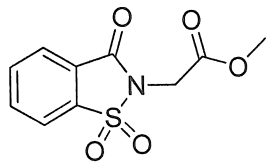
chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để tạo thành hợp chất nêu tên ở đề mục (0,023g, 0,043mmol, 63%) LC-MS *m/z* 514,0 $(M+H)^+$, 0,90 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 155

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

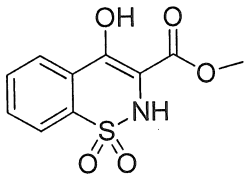


Metyl 2-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)axetat



Bổ sung natri 3-oxo-3H-benzo[d]isothiazol-2-ide 1,1-dioxit (15g, 73,1mmol) vào metyl bromoacetat trong DMF (30ml). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ, làm lạnh đến RT và rót vào nước lạnh, dẫn đến sự tạo thành chất rắn trung gian. Chất rắn này được lọc và được rửa bằng nước, làm khô và kết tinh lại từ MeOH. LC-MS: *m/z* 256$(M+H)^+$ 1,43 phút (thời gian lưu).

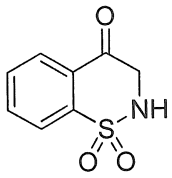
Metyl 4-hydroxy-2H-benzo[e][1,2]thiazine-3-carboxylat 1,1-dioxit



NaOMe (8,25g, 153mmol) được tạo huyền phù trong DMF khô (20ml). và sau đó bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)axetat (13g, 50,9mmol) trong DMF (5ml) ở 0°C trong 7 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung NaOMe hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 30 phút. Sản phẩm được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng cùng với việc bổ sung nhỏ giọt HCl 1N (4,3ml),

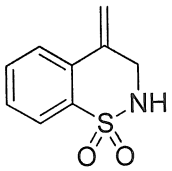
được rửa bằng nước (200ml), và làm khô ở 52°C trong chân không qua đêm để thu được metyl 4-hydroxy-2H-benzo[e][1,2]thiazin-3-carboxylat 1,1-dioxit (4,8g, 18,81mmol, hiệu suất 36,9%). LC-MS: *m/z* 256(M+H)$^+$ 1,44 phút (thời gian lưu).

2H-benzo[e][1,2]thiazin-4(3H)-on 1,1-dioxit



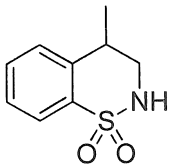
Dung dịch chứa metyl 4-hydroxy-2H-benzo[e][1,2]thiazin-3-carboxylat 1,1-dioxit (8,0g, 31,3mmol) trong HCl (40ml, 1316mmol) được khuấy ở 110°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô 2H-benzo[e][1,2]thiazin-4(3H)-on 1,1-dioxit (4,4g, 22,31mmol, hiệu suất 71,2%). LC-MS: *m/z* 198 (M+H)$^+$ 1,287 phút (thời gian lưu).

4-metylen-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit



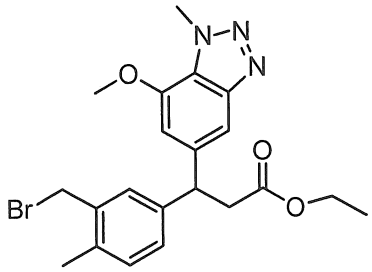
Hỗn hợp chứa bromo(metyl)triphenylphosphoran (8,15g, 22,82mmol) trong toluen (2ml) được xử lý bằng NaHMDS (22,82ml, 22,82mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2H-benzo[e][1,2]thiazin-4(3H)-on 1,1-dioxit (1,5g, 7,61mmol) trong THF (2ml) vào huyền phù trên, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch sau đó được pha loãng bằng lượng phân ước của EtOAc và được lọc qua silica gel. Dung môi được loại bỏ, và sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký cột silica gel (dầu ête:EtOAc, 3:1) thu được 4-metylen-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (430mg, 2,202mmol, hiệu suất 29,0%). LC-MS: *m/z* 196 (M+H)$^+$, 1,36 phút (thời gian lưu).

4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit



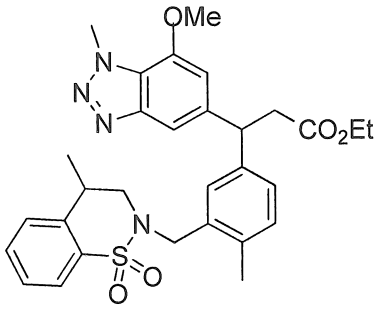
Hỗn hợp chứa 4-metylen-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (590mg, 3,02mmol) và $Pd(OH)_2/C$ (10mg, 0,071mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất rắn được lọc và chất lọc được cô trong chân không để thu được 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (520mg, 2,64mmol, hiệu suất 87%) LC-MS: *m/z* 198$(M+H)^+$, 1,38 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



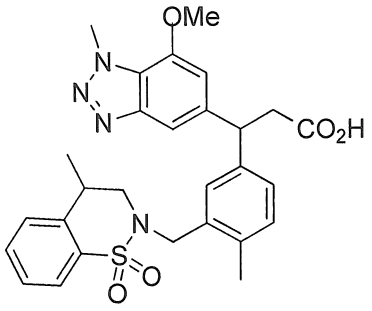
Bổ sung nhỏ giọt PBr_3 (0,148ml, 1,565mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (400mg, 1,043mmol) trong DCM (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung nước, và lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được sản phẩm thô etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (340mg, 0,762mmol, hiệu suất 73,0%). LC-MS: *m/z* 446 $(M+H)^+$, 1,81 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung NaH (36,5mg, 1,521mmol) vào dung dịch chứa 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (150mg, 0,760mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (340mg, 0,762mmol) trong DMF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (300ml). Lớp hữu cơ được làm khô và cô thành sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dầu ête:EtOAc, 1:1) để tạo thành etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (160mg, 0,284mmol, hiệu suất 37,4%). LC-MS: *m/z* 563$(M+H)^+$ 1,814 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

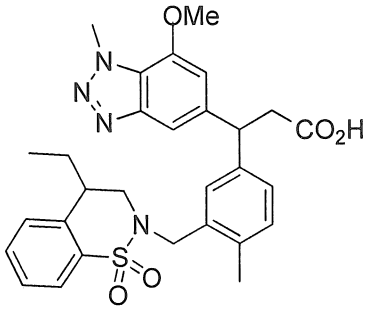


Bổ sung LiOH (160mg, 6,68mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (160mg, 0,284mmol) trong THF (5ml) và nước (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ

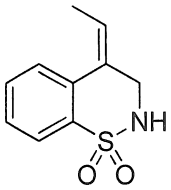
được làm khô và cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (41mg, 0,077mmol, hiệu suất 27,0%). LC-MS: *m/z* 535 $(M+H)^+$ 1,63 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 156

Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

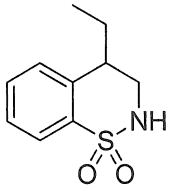


(E)-4-etylidene-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit



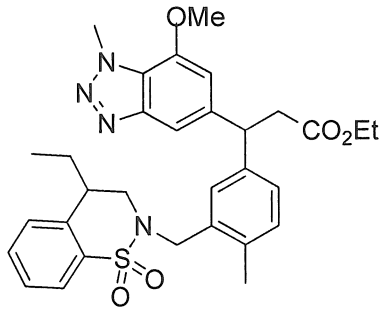
Hỗn hợp chứa bromo(etyl)triphenylphosphoran (11,30g, 30,4mmol) trong toluen (2ml) được xử lý bằng NaHMDS (30,4ml, 30,4mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2H-benzo[e][1,2]thiazin-4(3H)-on 1,1-dioxit (2,0g, 10,14mmol) trong THF (2ml) vào huyền phù nêu trên, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua silica gel. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dầu ête:EtOAc, 3:1) để tạo thành (E)-4-etyliden-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (530mg, 2,53mmol, hiệu suất 24,97%). LC-MS: *m/z* 210 $(M+H)^+$, 1,408 phút (thời gian lưu).

4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit



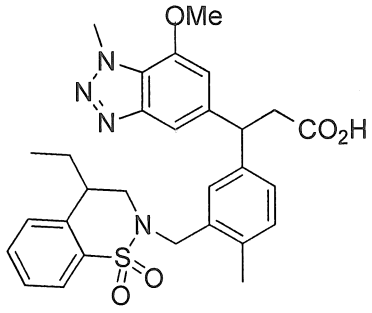
Hỗn hợp chứa (E)-4-etylidene-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (570mg, 2,72mmol) và $Pd(OH)_2/C$ (10mg, 0,071mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất rắn được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (510mg, 2,414mmol, hiệu suất 89%). LC-MS: *m/z* 212$(M+H)^+$, 1,467 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung NaH (27,8mg, 1,159mmol) vào dung dịch chứa 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin 1,1-dioxit (196mg, 0,928mmol) trong DMF (30ml) ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (345mg, 0,773mmol) trong DMF (10ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (300ml). Lớp hữu cơ được làm khô và cô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dầu ête:EtOAc, 1:1) để thu được etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (143mg, 0,248mmol, hiệu suất 32,1%) LC-MS: *m/z* 577$(M+H)^+$ 1,904 phút (thời gian lưu).

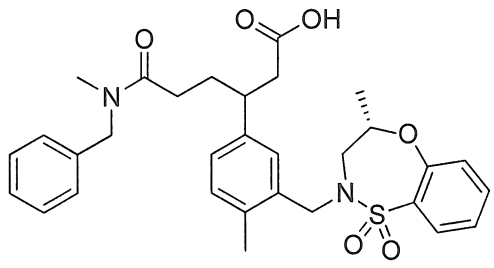
Axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



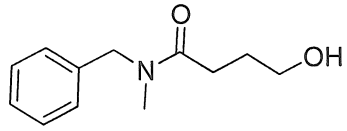
Bổ sung LiOH (150mg, 6,26mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (133mg, 0,231mmol) trong THF (5ml) và nước (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được axit hóa bằng HCl (1N), và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để tạo thành sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (53mg, 0,097mmol, hiệu suất 41,9%). LC/MS *m/z* 549 $(M+H)^+$ 1,659 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 157

Axit 6-(Benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoic



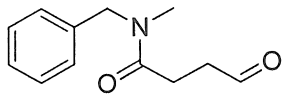
N-Benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit



Hỗn hợp chứa dihydrofuran-2(3H)-on (2g, 23,23mmol), N-metyl-1-phenylmetanamin (2,82g, 23,23mmol) và Et_3N (6,48ml, 46,5mmol) được hồi lưu ở

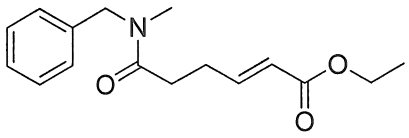
110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được cô. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và rửa giải bằng 5% MeOH/$CHCl_3$ để thu được N-benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit (1,2g, 5,53mmol, hiệu suất 23,80%). LC-MS *m/z* 208$(M+H)^+$, phút (thời gian lưu).

N-benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit



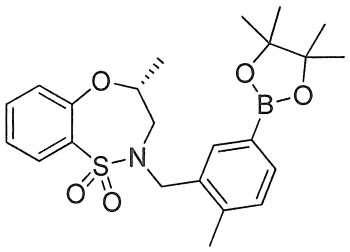
Bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa DMSO khô (1,027ml, 14,47mmol) trong DCM (20ml) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,760ml, 8,68mmol) trong DCM (20ml) ở -78°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa N-benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit (1,2g, 5,79mmol) trong DCM (20ml) ở cùng nhiệt độ và khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Et_3N (4,03ml, 28,9mmol) ở -78°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm cho bay hơi để tạo thành N-benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit (700mg, 3,41mmol, hiệu suất 58,9%). Chất cặn được được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 206 $(M+H)^+$,1,31 phút (thời gian lưu)

(E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat



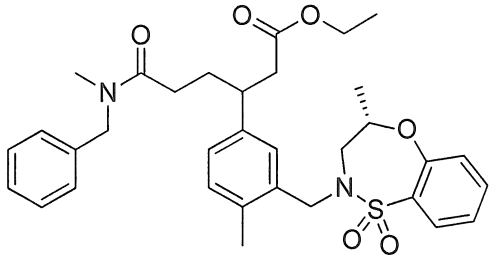
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (1,024ml, 5,12mmol) vào huyền phù chứa NaH (164mg, 6,82mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung N-benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit (700mg, 3,41mmol) trong THF (12ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô được tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (80:20) để thu được (E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat (500mg, 1,783mmol, hiệu suất 52,3%). LC-MS *m/z* 276 $(M+H)^+$, 5,06 phút (thời gian lưu).

(R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung triphenylphosphin (49,2g, 188mmol) và DEAD (29,7ml, 188mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (20g, 94mmol) và (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (30,3g, 122mmol) trong THF (200ml) ở 0°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (500ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 500ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (500ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cho bay hơi. Chất cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để tạo thành (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (10,5g, 23,14mmol, hiệu suất 24,68%). LC-MS *m/z* 444,31 $(M+H)^+$, 7,76 phút (thời gian lưu).

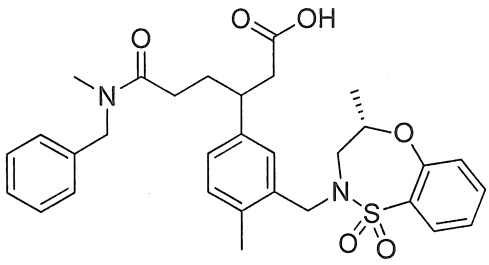
Etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat



Bổ sung TEA (0,607ml, 4,36mmol) được khử khí bằng nitơ trong 20 phút vào dung dịch chứa (E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat (400mg, 1,453mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (773mg, 1,743mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (2ml) và nước (2ml), tiếp theo là bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (71,6mg, 0,145mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách

sử dụng EtOAc:hexan (26:74) để thu được etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat (300mg, 0,395mmol, hiệu suất 27,2%). LC-MS *m/z* 593,38 $(M+H)^+$, 2,35 phút (thời gian lưu).

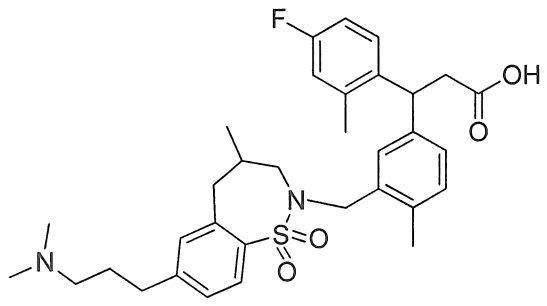
Axit 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoic



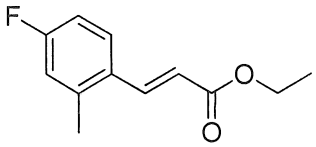
Bổ sung NaOH 10% (20ml, 0,337mmol) vào dung dịch chứa etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat (200mg, 0,337mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, chiết bằng DCM (2 lần), và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH : $CHCl_3$ (5:95) để thu được axit 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoic (125mg, 0,220mmol, hiệu suất 65,3%). LC-MS *m/z* 565,43 $(M+H)^+$, 1,80 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 158

Axit 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoic

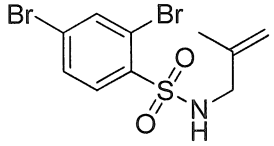


(E)-etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)acrylat



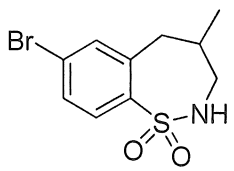
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (8,69ml, 43,4mmol) vào huyền phù chứa NaH (1,737g, 72,4mmol) trong THF (80ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và bổ sung 4-flo-2-metylbenzaldehyt (5g, 36,2mmol) trong THF (12ml) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng hai lần EtOAc, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (2:98) để thu được (E)-etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)acrylat (5g, 23,23mmol, hiệu suất 64,2%). LC-MS *m/z* 209,05 $(M+H)^+$, 2,60 phút (thời gian lưu).

2,4-dibromo-N-(2-metylallyl)benzensulfonamit



Bổ sung 2-metylprop-2-en-1-amin (1,170g, 16,45mmol) và TEA (4,17ml, 29,9mmol) vào dung dịch chứa 2,4-dibromobenzen-1-sulfonyl clorua (5g, 14,95mmol) trong DCM (30ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cold nước, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được 2,4-dibromo-N-(2-metylallyl)benzensulfonamit (4,5g, 12,15mmol, hiệu suất 81%). LC-MS *m/z* 367 $(M+H)^+$, 2,60 phút (thời gian lưu).

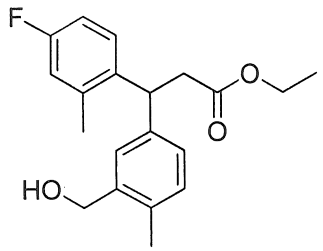
7-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung AIBN (0,400g, 2,439mmol) vào dung dịch chứa 2,4-dibromo-N-(2-metylallyl)benzensulfonamit (4,5g, 12,19mmol) trong toluen (40ml) và gia nhiệt ở 75°C. Bổ sung tri-n-butyltin clorua (19,84ml, 73,2mmol) ở 75°C và hỗn hợp phản ứng

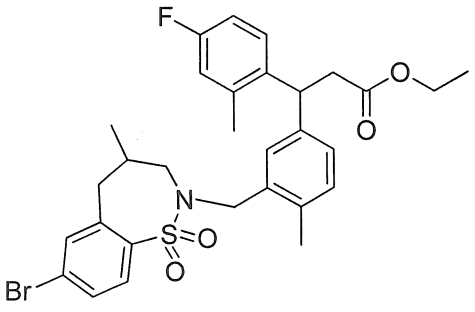
được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được làm cho bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (11:89) để thu được 7-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (2g, 6,66mmol, hiệu suất 54,6%). LC-MS *m/z* 288 $(M+H)^+$, 3,57 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



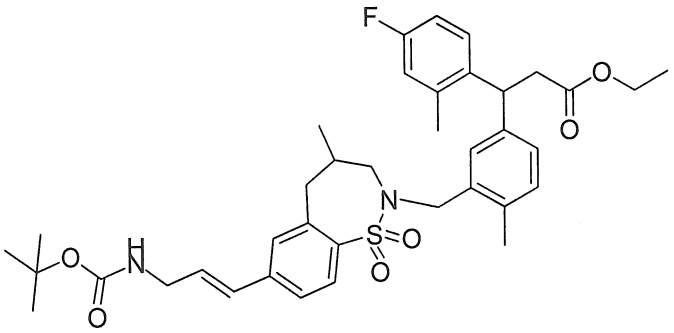
Bổ sung TEA (2,008ml, 14,41mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)acrylat (1g, 4,80mmol) và (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (1,430g, 5,76mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (2ml) và nước (2ml) trong ống có gắn xi và được khử khí bằng nitơ trong 20 phút. Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (0,237g, 0,480mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (25:75) để thu được etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (900mg, 2,72mmol, hiệu suất 56,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,63(d, 2H), 4,06 (q, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,12 (m, 3H)

Etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat



Bổ sung 7-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (790mg, 2,72mmol) và triphenylphosphin (1429mg, 5,45mmol) vào huyền phù chứa etyl 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (900mg, 2,72mmol) trong THF (15ml) và khuấy trong 10 phút. Sau đó bổ sung DEAD (0,863ml, 5,45mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), dung dịch nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (20:80) để thu được etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (1g, 1,606mmol, hiệu suất 59,0%). LC-MS *m/z* 602 $(M+H)^+$, 1,59 phút (thời gian lưu).

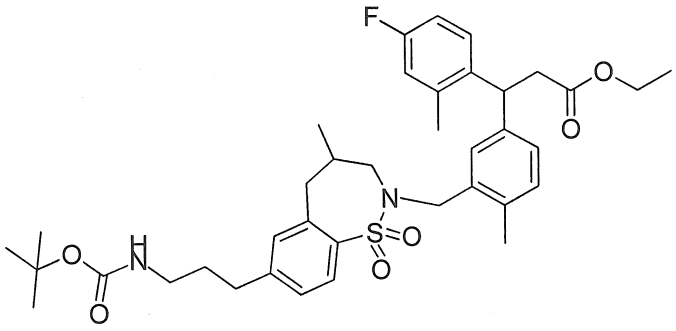
(E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat



Bổ sung tert-butyl allylcarbamat (391mg, 2,489mmol), tri-O-tolylphosphin (91mg, 0,299mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (600mg, 0,996mmol) trong DMF (5ml). Phản ứng được khử khí trong 10 phút và bổ sung DIPEA (0,522ml, 2,99mmol) và $Pd(OAc)_2$ (22,36mg, 0,100mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong bình có gắn xi trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (20:80) để thu được (E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-

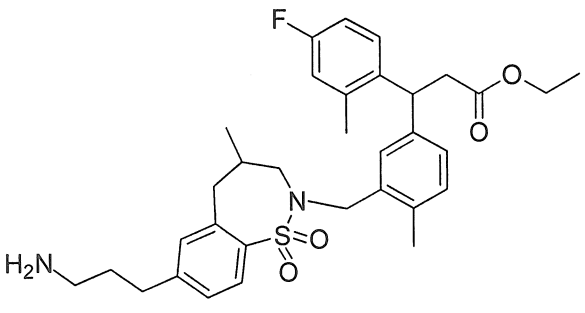
dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (500mg, 0,737mmol, hiệu suất 74,0%) LC-MS *m/z* 679 $(M+H)^+$, 3,22 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat



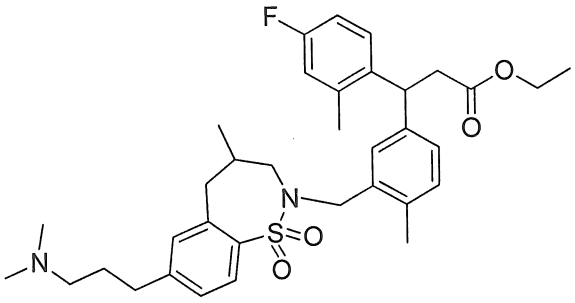
Bổ sung Pd/C 10% (78mg, 0,737mmol) vào dung dịch chứa ((E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (500mg, 0,737mmol) trong EtOH (30ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro (60 psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (400mg, 0,587mmol, hiệu suất 80%). LC-MS *m/z* 680 $(M+H)^+$, 3,24 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat



Bổ sung HCl trong dioxan (0,018ml, 0,587mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (400mg, 0,587mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, làm lạnh đến 0°C và trung hoà bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần) và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (290mg, 0,499mmol, hiệu suất 85%). LC-MS *m/z* 581 $(M+H)^+$, 3,7 phút (thời gian lưu).

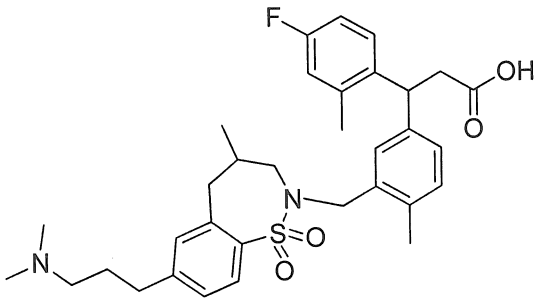
Etyl 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat



Bổ sung 37% formaldehyt (0,109ml, 3,96mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (230mg, 0,396mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C sau khi bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (126mg, 0,594mmol) và AcOH (0,045ml, 0,792mmol) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng DCM (2 lần), và rửa bằng dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô để thu được etyl 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (200mg, 0,280mmol, hiệu suất 70,7%). LC-MS *m/z* 609

$(M+H)^+$, 3,04 phút (thời gian lưu). Hợp chất được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

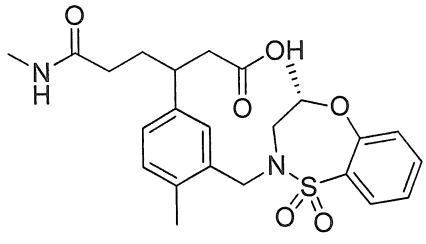
Axit 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoic



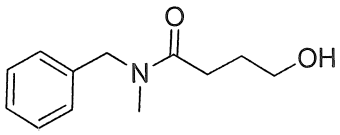
Bổ sung NaOH 10% (15ml, 0,329mmol) vào dung dịch chứa (etyl 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoat (200mg, 0,329mmol) trong EtOH (10ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, làm lạnh đến 0°C và trung hoà bằng HCl 1N. Chất rắn mầu trắng tạo thành được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoic (60mg, 0,103mmol, hiệu suất 31,2%). LC-MS *m/z* 581 $(M+H)^+$, 2,10 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 159

Axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic

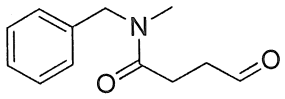


N-benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit



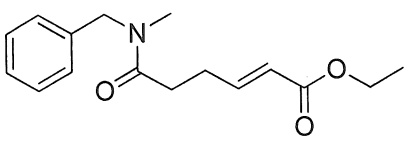
Hỗn hợp chứa dihydrofuran-2(3H)-on (2g, 23,23mmol), N-metyl-1-phenylmetanamin (2,82g, 23,23mmol) và Et_3N (6,48ml, 46,5mmol) được hồi lưu ở 110°C trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm cho bay hơi trong chân không. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng 5% MeOH/CHCl3 để tạo thành N-benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit (1,2g, 5,53mmol, hiệu suất 23,80%). LC-MS *m/z* 208 $(M+H)^+$, 1,23 phút (thời gian lưu).

N-Benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa DMSO khô (1,027ml, 14,47mmol) trong DCM (20ml) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,760ml, 8,68mmol) trong DCM (20ml) ở -78°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa N-benzyl-4-hydroxy-N-metylbutanamit (1,2g, 5,79mmol) trong DCM (20ml) ở cùng nhiệt độ và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Et_3N (4,03ml, 28,9mmol) ở -78°C và để ấm đến RT. Dung dịch được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối (50ml) và làm khô bằng Na_2SO_4, khan, được lọc và bay hơi trong chân không để tạo thành N-benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit (700mg, 3,41mmol, hiệu suất 58,9%) mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 206 $(M+H)^+$,1,31 phút (thời gian lưu).

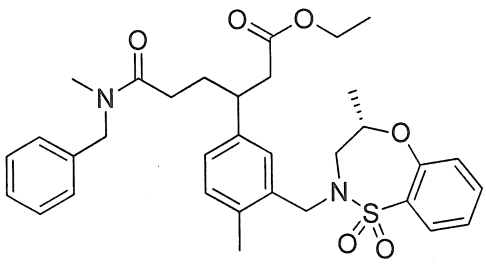
(E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (1,024ml, 5,12mmol) vào huyền phù chứa NaH (164mg, 6,82mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung N-benzyl-N-metyl-4-oxobutanamit (700mg, 3,41mmol) trong THF (12ml) vào

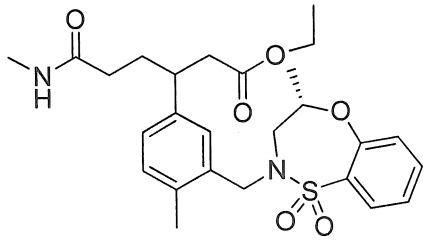
hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần) và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (80:20 để thu được (E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat (500mg, 1,783mmol, hiệu suất 52,3%) LC-MS *m/z* 276 $(M+H)^+$, 5,96 phút (thời gian lưu).

Etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat



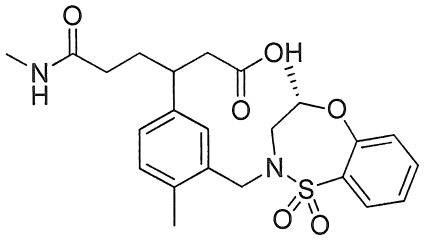
Bổ sung TEA (0,607ml, 4,36mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-6-oxohex-2-enoat (400mg, 1,453mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (773mg, 1,743mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (2ml) và nước (2ml) trong bình phản ứng vi sóng và được khử khí bằng nitơ trong 20 phút. Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (71,6mg, 0,145mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (26:74) để thu được etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat (300mg, 0,395mmol, hiệu suất 27,2%) dưới dạng lỏng. LC-MS *m/z* 593 $(M+H)^+$, 2,35 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoat



Bổ sung NBS (375mg, 2,109mmol) và N-metylaxetamit (0,065ml, 0,844mmol) vào dung dịch chứa etyl 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoat (500mg, 0,844mmol) trong cloform (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, bazơ hóa bằng NaOH 10%, chiết bằng EtOAc và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (38:62) để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoat (150mg, 0,253mmol, hiệu suất 30,0%) dưới dạng lỏng. LC-MS *m/z* 503 $(M+H)^+$, 2,42 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic



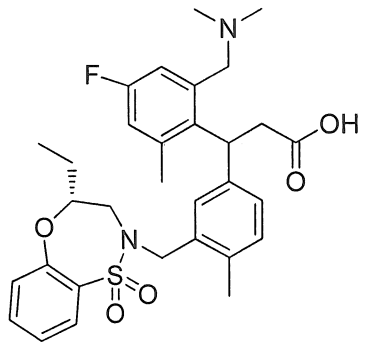
Bổ sung NaOH 10% (20ml, 0,298mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoat (150mg, 0,298mmol) trong EtOH (15ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, chiết bằng DCM (2 lần) và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 200mg axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic thô.

Trong phản ứng tách, bổ sung NaOH 10% (5ml, 0,060mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoat (30mg, 0,060mmol) trong EtOH (5ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung

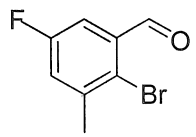
hoà bằng HCl 1N, chiết bằng DCM (2 lần) và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 30mg axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic thô. Các sản phẩm của hai phản ứng được kết hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic (80mg, 0,167mmol, hiệu suất 56,1%). LC-MS *m/z* 475 $(M+H)^+$, 2,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 160

Axit 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



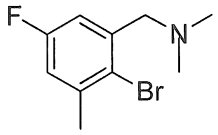
2-brom-5-flo-3-metylbenzaldehyt



Bổ sung isopropylmagiê clorua (1,5ml, 3,00mmol) vào dung dịch chứa 1,2-dibromo-5-flo-3-metylbenzen (200mg, 0,746mmol) trong THF (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau bổ sung piperidin-1-carbaldehyt (0,1ml, 0,746mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm dưới áp suất và chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (4:96) để thu được 2-brom-5-flo-3-metylbenzaldehyt (100mg,

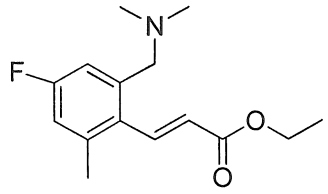
0,461mmol, hiệu suất 61,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,26 ppm (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H).

1-(2-brom-5-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin



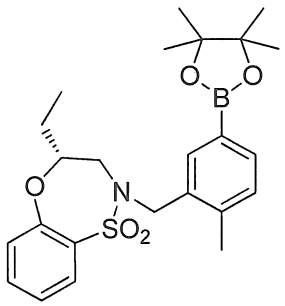
Bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (1367mg, 6,45mmol) vào dung dịch chứa 2-brom-5-flo-3-metylbenzaldehyt (700mg, 3,23mmol), dimetylamin (3,23ml, 6,45mmol) và AcOH (0,037ml, 0,645mmol) trong THF (10ml) ở 5°C và khuấy ở 25°C trong 5 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và bay hơi dưới chân không. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (15:85) dưới dạng dung môi để thu được 1-(2-brom-5-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin (300mg, 1,099mmol, hiệu suất 34,1%) dạng lỏng. LC-MS *m/z* 245,99 $(M+H)^+$, 1,23phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)acrylat



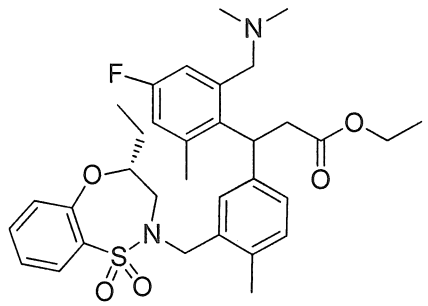
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (111mg, 0,366mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-brom-5-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin (300mg, 1,219mmol) và etyl acrylat (488mg, 4,88mmol) trong DMF (5ml) trong bình gắn xi. Phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung DIPEA (0,639ml, 3,66mmol) và tiếp tục khử khí trong 10 phút. Sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (54,7mg, 0,244mmol) và được khử khí trong 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), và nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được (E)-etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)acrylat (250mg) thô mà được sử dụng bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 266,1 $(M+H)^+$, 3,89 phút (thời gian lưu).

(R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung triphenylphosphin (15,86g, 60,5mmol) vào dung dịch chứa (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (10g, 40,3mmol), và (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (9,16g, 40,3mmol) trong THF (100ml). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung từ từ nhỏ giọt DEAD (12,76ml, 81mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước đá lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 5% EtOAc/hexan dưới dạng chất rửa giải để thu được (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (10,2g, 21,74mmol, hiệu suất 53,9%). LC-MS *m/z* 458 $(M+H)^+$, 3,06 phút (thời gian lưu).

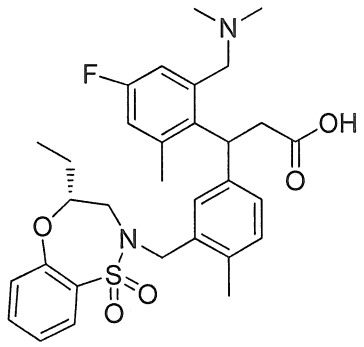
Etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)acrylat (150mg, 0,565mmol) và (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (259mg, 0,565mmol) trong hỗn hợp bao gồm

1,4-dioxan (2ml) và nước (2ml) được khử khí bằng argon trong 10 phút. Sau đó bổ sung TEA (0,079ml, 0,565mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (250mg, 0,565mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit và chất lọc được làm cho bay hơi để thu được etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat thô (180mg, 0,126mmol, hiệu suất 22,28%). Hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế. LC-MS *m/z* 597,08 $(M+H)^+$, 2,4 phút (thời gian lưu).

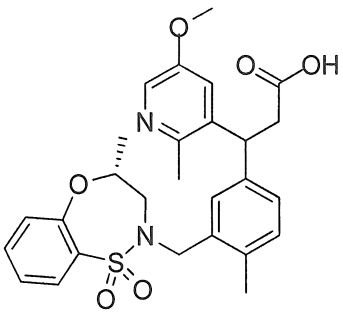
Axit 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



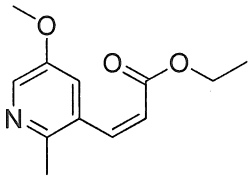
Bổ sung NaOH 10% (20ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (300mg, 0,503mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, và chiết bằng DCM (2 lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 280mg hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (2 lần) sử dụng MeOH:DCM (0,5:9,5) dưới dạng hệ thống dung môi để thu được axit 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (53mg, 0,091mmol). LC-MS *m/z* 569,28 $(M+H)^+$, 2,14 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 161

Axit 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

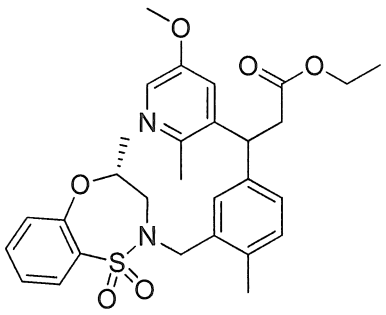


(Z)-etyl 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (1239mg, 12,37mmol), tri-o-tolylphosphin (226mg, 0,742mmol), DIPEA (1,729ml, 9,90mmol) và $Pd(OAc)_2$ (5,56mg, 0,025mmol) vào dung dịch chứa 3-brom-5-metoxy-2-metylpyridin (500mg, 2,475mmol) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 1,30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Chất lọc được rửa bằng dung dịch nước muối (100ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dung môi được làm cho bay hơi trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được (Z)-etyl 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)acrylat (300mg, 1,199mmol, hiệu suất 48,5%). LC-MS *m/z* 222 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

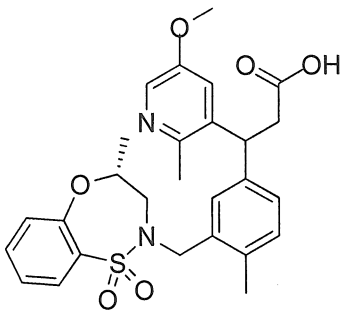
Etyl 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung Et_3N (0,378ml, 2,71mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1202mg, 2,71mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và

nước (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút và sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (66,9mg, 0,136mmol) một lần nữa. Phản ứng được khử khí bằng argon trong 5 phút, khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (50ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được etyl 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (150mg, 0,265mmol, hiệu suất 19,53%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 4,50 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,9, 8,4 Hz, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 4H), 3,69 – 3,55 (m, 1H), 3,17 – 2,98 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 32,2, 15,2 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,23(d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,23(d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10 – 0,99 (m, 3H).

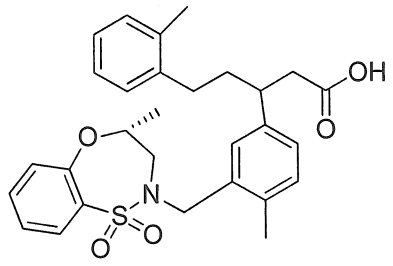
Axit 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



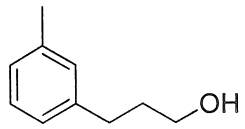
Bổ sung NaOH (0,139ml, 0,278mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (150mg, 0,278mmol) trong EtOH (3ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH 4. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước và làm khô kỹ để thu được axit 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (65mg, 0,122mmol, hiệu suất 43,7%). LC-MS *m/z* 511,30 $(M+H)^+$, 1,50 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 162

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic

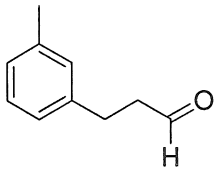


3-(m-Tolyl)propan-1-ol



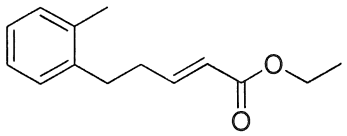
Bổ sung LAH 2M trong THF (30ml, 30,5mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(m-tolyl)propanoic (2g, 12,18mmol) trong THF (50ml) ở 0°C trong môi trường nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng nhờ được bão hòa natri sunfat, chiết bằng EtOAc (2 lần), lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (20:80) để thu được 3-(m-tolyl)propan-1-ol (1,4g, 9,29mmol, hiệu suất 76%). LC-MS *m/z* 151 $(M+H)^+$, 2,03 phút (thời gian lưu).

3-(m-tolyl)propanal



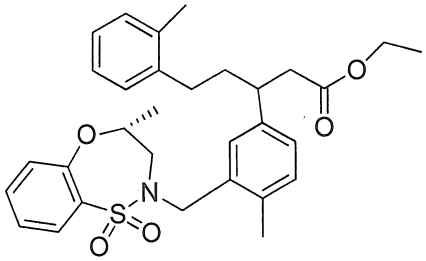
Bổ sung PCC (3,01g, 13,98mmol) vào dung dịch chứa 3-(m-tolyl)propan-1-ol (1,4g, 9,32mmol) trong DCM (20ml), ở 0°C sau đó đưa vào RT và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất cặn thô được lọc qua xelit, và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 3-(m-tolyl)propanal (1,2g, 8,10mmol, hiệu suất 87%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (bs, 1H), 6,85-7,20 (m, 4H), 2,90-2,20 (m, 7H).

(E)-etyl 5-(o-tolyl)pent-2-enoat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (1,945ml, 9,72mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,486g, 20,24mmol) trong THF (15ml) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung 3-(o-tolyl)propanal (1,2g, 8,10mmol) trong THF (3ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô. chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (80:20) để thu được (E)-etyl 5-(o-tolyl)pent-2-enoat (500mg, 1,397mmol, hiệu suất 17,25%) LC-MS *m/z* 219 $(M+H)^+$, 2,82 phút (thời gian lưu).

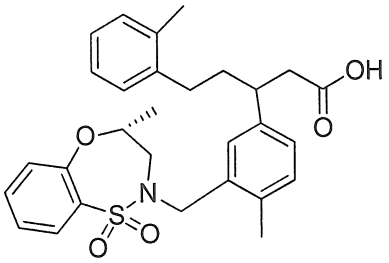
Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,639ml, 4,58mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (2031mg, 4,58mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(m-tolyl)pent-2-enoat (500mg, 2,291mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (5ml) sau đó hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút. Bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (113mg, 0,229mmol) và phản ứng được khử khí bằng argon trong 5 phút. Phản ứng sau đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và được rửa giải bằng Hex/EtOAc (4:6) để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat

(250mg, 0,447mmol, hiệu suất 19,50%). LC-MS *m/z* 536 $(M+H)^+$, 3,20 phút (thời gian lưu).

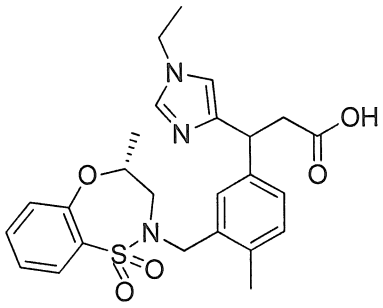
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic



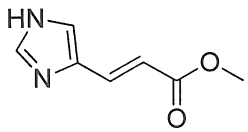
Bổ sung NaOH 2M (0,140ml, 0,280mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat (150mg, 0,280mmol) trong EtOH (3ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được làm lạnh và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH 4. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước và làm khô để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic (55mg, 0,107mmol, hiệu suất 38,3%). LC-MS *m/z* 508,8 $(M+H)^+$, 2,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 163

Axit 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

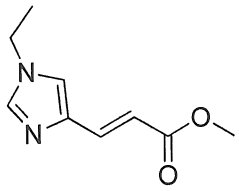


(E)-metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)acrylat



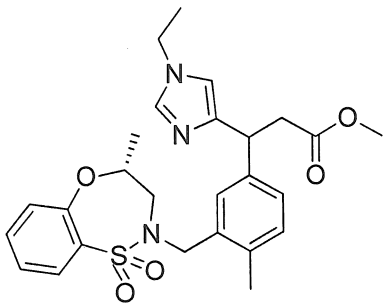
Bổ sung nhỏ giọt H_2SO_4 (7,72ml, 145mmol) vào huyền phù chứa axit (E)-3-(1H-imidazol-4-yl)acrylic (20g, 145mmol) trong MeOH (200ml), khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ nước bão hòa. Chất rắn mầu trắng tạo thành được lọc và làm khô trong chân không để thu được (E)-metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)acrylat (18g, 117mmol, hiệu suất 81%). LC-MS *m/z* 153 $(M+H)^+$, 2,06 phút (thời gian lưu).

(E)-metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)acrylat



Bổ sung NaH (263mg, 6,57mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)acrylat (500mg, 3,29mmol) trong THF (10ml) ở 0°C, trong môi trường nitơ và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung etyl iodua (0,398ml, 4,93mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc.Chất lọc được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH : DCM (2:98) để thu được (E)-metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)acrylat (350mg, 1,888mmol, hiệu suất 57,4%). LC-MS *m/z* 181 $(M+H)^+$, 3,45 phút (thời gian lưu).

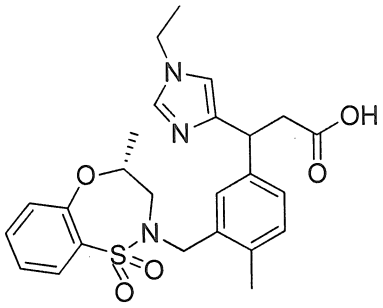
Metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (886mg, 1,998mmol), và TEA (0,682ml, 4,99mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(1-etyl-

1H-imidazol-4-yl)acrylat (300mg, 1,665mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml). Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (82mg, 0,166mmol) trong bình phản ứng vi sóng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (400mg, 0,388mmol, hiệu suất 23,29%) LC-MS *m/z* 498 $(M+H)^+$, 1,76 phút (thời gian lưu).

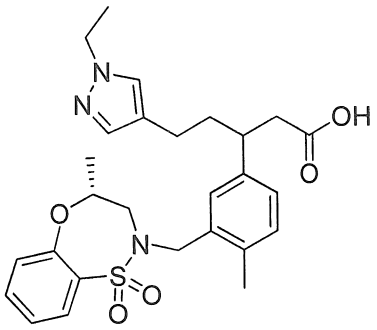
Axit 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



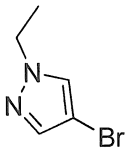
Bổ sung NaOH 10% (40ml, 0,904mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (450mg, 0,904mmol) trong EtOH (15ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, và chiết bằng DCM (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH: $CHCl_3$ (5:95) để thu được axit 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (110mg, 0,225mmol, hiệu suất 24,93%) LC-MS *m/z* 484 $(M+H)^+$, 1,47 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 164

Axit 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

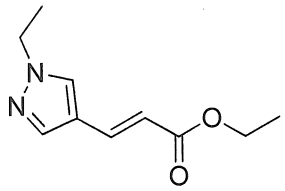


4-brom-1-etyl-1H-pyrazol



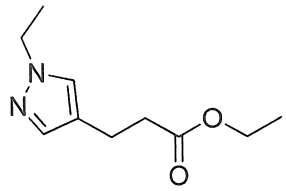
Bổ sung 4-brom-1H-pyrazol (1g, 6,80mmol) trong THF (5ml) vào huyền phù chứa NaH (0,196g, 8,16mmol) trong THF (15ml) ở 0°C, trong môi trường nitơ, và khuấy trong 20 phút. Bs etyl iodua (0,825ml, 10,21mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 4-brom-1-etyl-1H-pyrazol (900mg, 5,12mmol, hiệu suất 75%). LC-MS *m/z* 174 $(M+H)^+$, 1,84 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylat



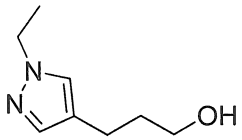
Bổ sung etyl acrylat (2059mg, 20,57mmol), tri-o-tolylphosphin (470mg, 1,543mmol) và DIPEA (2,69ml, 15,43mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-etyl-1H-pyrazol (900mg, 5,14mmol) trong DMF (2ml) trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $Pd(OAc)_2$ (115mg, 0,514mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi và chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (13:87) để thu được (E)-etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylat (400mg, 1,547mmol, hiệu suất 30,1%). LC-MS *m/z* 195 $(M+H)^+$, 1,94 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoat



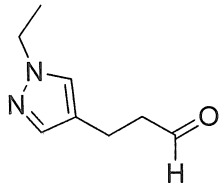
Bổ sung Pd/C 10% (110mg, 1,030mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylat (400mg, 2,059mmol) trong EtOH (20ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro (60 psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoat (300mg, 1,010mmol, hiệu suất 49,1%). LC-MS *m/z* 197 $(M+H)^+$, 1,72 phút (thời gian lưu).

3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol



Bổ sung LAH 2M (3ml, 6,00mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoat (300mg, 1,529mmol) trong THF (10ml) ở 0°C trong môi trường nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng Na_2SO_4 bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (60:40) để thu được 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol (100mg, 0,592mmol, hiệu suất 38,8%). LC-MS *m/z* 155 $(M+H)^+$, 1,17 phút (thời gian lưu).

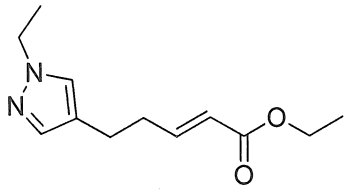
3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanal



Bổ sung DMSO (0,690ml, 9,73mmol) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,511ml, 5,84mmol) trong DCM (20ml) ở -78°C và khuấy trong 20 phút. Bổ sung 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol (600mg, 3,89mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 30 phút, sau đó bổ sung TEA (2,71ml, 19,45mmol) ở -78°C. Phản ứng

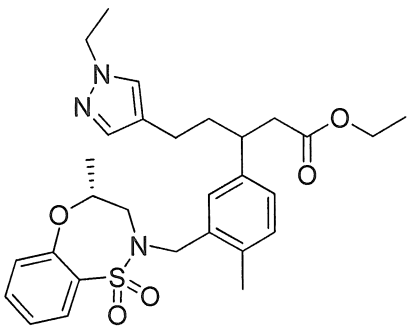
được làm nóng đến RT và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng DCM (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng để thu được 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanal (500mg, 3,29mmol, hiệu suất 84%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,90 (bs, 4H) 2,65 (s, 3H), 1,35 (t, 2H).

(E)-etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pent-2-enoat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (0,789ml, 3,94mmol) vào huyền phù chứa NaH (158mg, 6,57mmol) trong THF (20ml) ở 25°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung 3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)propanal (500 mg, 3,29mmol) trong THF (12ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh (100ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (100ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhạn với 20% EtOAc/hexan dưới dạng hệ dung môi để thu được ((E)-etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pent-2-enoat (550mg, 2,351mmol, hiệu suất 71,6%). LC-MS *m/z* 223$(M+H)^+$, 2,01 phút (thời gian lưu).

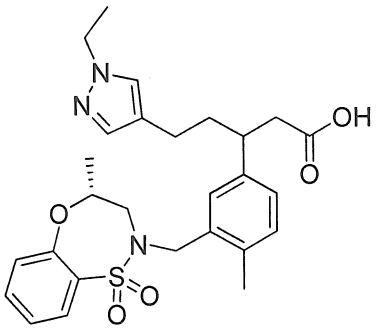
Etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung TEA (0,553ml, 4,05mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pent-2-enoat (300mg, 1,350mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan

(10ml) và nước (10ml). Phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (66,5mg, 0,135mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (300mg, 0,532mmol, hiệu suất 39,4%). LC-MS *m/z* 540 $(M+H)^+$, 2,71 phút (thời gian lưu).

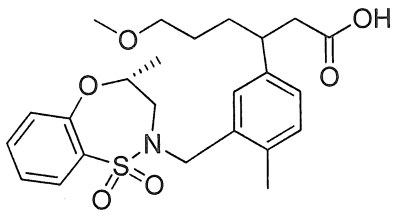
Axit 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



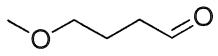
Bổ sung NaOH 10% (20ml, 0,649mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (350mg, 0,649mmol) trong EtOH (15ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, trung hoà bằng HCl 1N, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được axit 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic (220mg, 0,425mmol, hiệu suất 65,5%) LC-MS *m/z* 512 $(M+H)^+$, 3,05 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 165

Axit 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoic

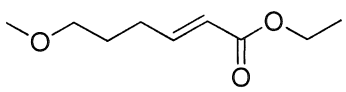


4-metoxybutanal



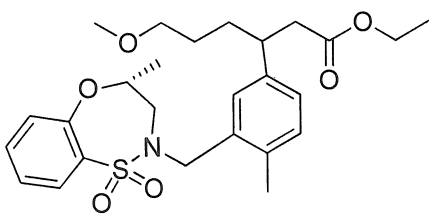
Bổ sung PCC (9,31g, 43,2mmol) vào dung dịch chứa 4-metoxybutan-1-ol (3g, 28,8mmol) trong DCM (30ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và rửa bằng DCM (2 lần). Chất lọc được cô để thu được 4-metoxybutanal (1,5g, 14,69mmol, hiệu suất 51,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,30 (bs, 3H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H)

(E)-etyl 6-metoxyhex-2-enoat



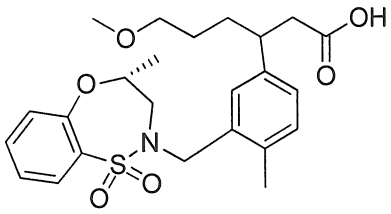
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (3,53ml, 17,62mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,705g, 29,4mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung 4-metoxybutanal (1,5 g, 14,69mmol) trong THF (5ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (12:78) để thu được ((E)-etyl 6-metoxyhex-2-enoat (1g, 5,62mmol, hiệu suất 38,2%). LC-MS *m/z* 173 $(M+H)^+$, 3,27 phút (thời gian lưu).

Etyl 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoat



Bổ sung TEA (2,428ml, 17,42mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 6-metoxyhex-2-enoat (1g, 5,81mmol) và (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,857g, 8,71mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (10ml) và nước (10ml) và hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút. Sau đó, bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (0,286g, 0,581mmol) trong ống gắn xi và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (18:72) để thu được etyl 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoat (600mg, 1,143mmol, hiệu suất 19,69%). LC-MS *m/z* 489 $(M+H)^+$, 4,03 phút (thời gian lưu).

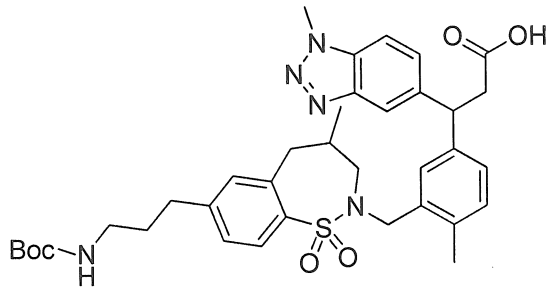
Axit 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoic



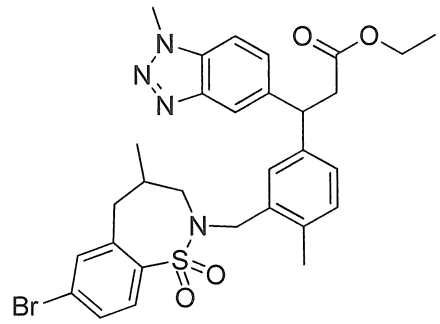
Bổ sung NaOH 10% (30ml, 1,225mmol) vào dung dịch chứa etyl 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoat (600mg, 1,225mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và hợp chất thô được rửa bằng hexan để thu được axit 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoic (400mg, 0,830mmol, hiệu suất 67,8%) LC-MS *m/z* 462 $(M+H)^+$, 2,40 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 166

Axit 3-(3-((7-(3-((tert-Butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

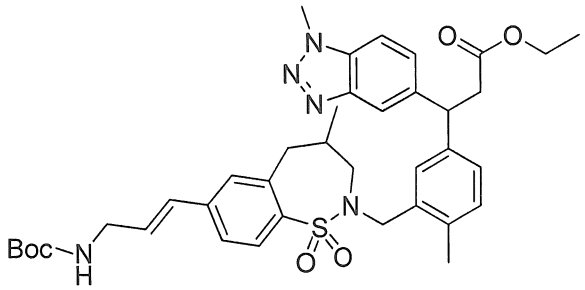


Etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



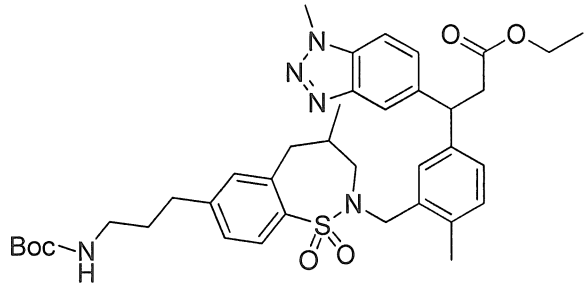
Bổ sung etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (609mg, 1,723mmol), triphenylphosphin (452mg, 1,723mmol) và DEAD (0,273ml, 1,723mmol) vào dung dịch chứa 7-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,723mmol) trong THF (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được làm dừng bằng nước, chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (30:70) để thu được etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (400mg, 0,613mmol, hiệu suất 35,6%). LC-MS *m/z* 624 $(M+H)^+$, 2,83 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung tert-butyl allylcarbamat (0,565g, 3,60mmol), tri-o-tolylphosphin (0,219g, 0,719mmol) và DIPEA (1,256ml, 7,19mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) propanoat (1,5g, 2,398mmol) trong DMF (4ml) trong lò vi sóng. Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,081g, 0,360mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (38:62) để thu được (E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (500mg, 0,642mmol, hiệu suất 26,8%) LC-MS *m/z* 702 $(M+H)^+$, 4,08 phút (thời gian lưu).

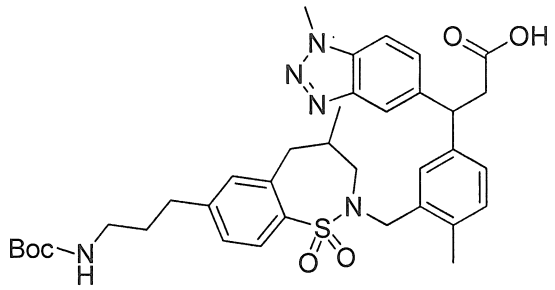
Etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung Pd/C 10% (300mg, 0,282mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-

dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (500mg, 0,712mmol) trong EtOH (30ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí cầu hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (400mg, 0,316mmol, hiệu suất 44,4%) LC-MS *m/z* 704 $(M+H)^+$, 2,90 phút (thời gian lưu).

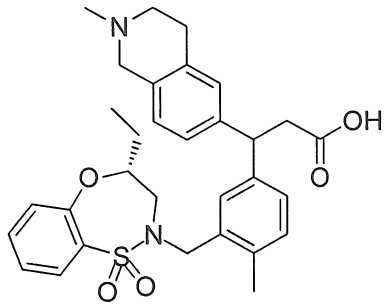
Axit 3-(3-((7-(3-((tert-Butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



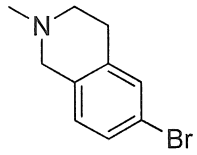
Bổ sung NaOH 10% (30ml, 0,597mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (420mg, 0,597mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng HPLC điều chế. Sản phẩm rửa bằng Et_2O để thu được axit 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (130mg, 0,182mmol, hiệu suất 30,4%) LC-MS *m/z* 676 $(M+H)^+$, 2,51 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 167

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic

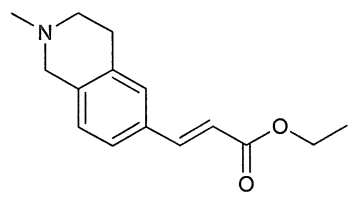


6-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Bổ sung formaldehyt (37%) (2ml, 72,6mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1g, 4,72mmol) trong axit formic (10ml, 261mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới chân không, làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm dưới áp suất để thu được 6-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (900mg, 3,85mmol, hiệu suất 82%). LC-MS *m/z* 226 $(M+H)^+$, 1,29 phút (thời gian lưu). Hợp chất thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

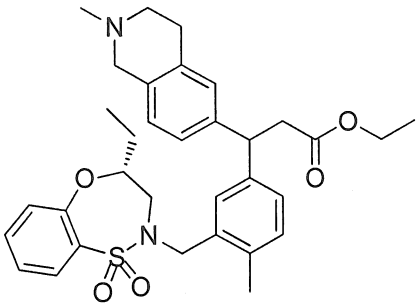
(E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (1594mg, 15,92mmol), tri-o-tolylphosphin (363mg, 1,194mmol) và DIPEA (2,78ml, 15,92mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (900mg, 3,98mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $Pd(OAc)_2$ (44,7mg, 0,199mmol)

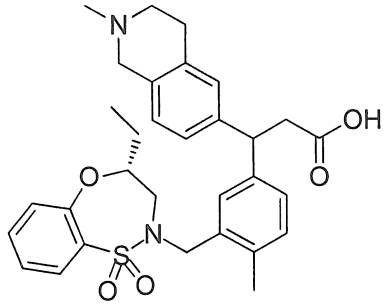
trong ống nghiệm gắn xi. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (9:91) để thu được (E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)acrylat (400mg, 1,543mmol, hiệu suất 38,8%) LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$, 1,40 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoat



Bổ sung TEA (0,682ml, 4,89mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)acrylat (400mg, 1,631mmol) và (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (447mg, 0,978mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (4ml) và nước (4ml). Phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, tiếp theo là bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (80mg, 0,163mmol) trong ống nghiệm gắn xi. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô được tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (35:65) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoat (200mg, 0,347mmol, hiệu suất 21,27%) LC-MS *m/z* 576,98 $(M+H)^+$, 2,24 phút (thời gian lưu).

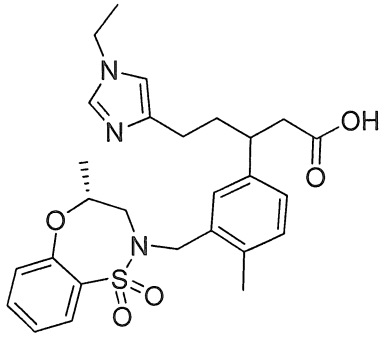
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic



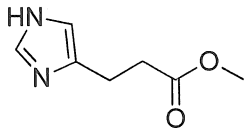
Bổ sung NaOH 10% (15ml, 0,347mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoat (200mg, 0,347mmol) trong EtOH ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, làm lạnh đến 0°C và trung hoà bằng HCl 1N. Phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH:DCM (3:97) để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn mầu nâu. Chất rắn được lọc và rửa bằng hexan để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic (75mg, 0,135mmol, hiệu suất 38,9%). LC-MS *m/z* 549,26 $(M+H)^+$, 1,92 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 168

Axit 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

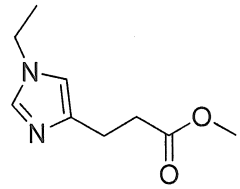


Metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat



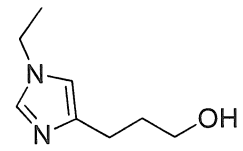
Bổ sung Pd/C 10% (100mg, 0,094mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)acrylat (800mg, 5,26mmol) trong EtOH (10ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro (60 psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat (500mg, 2,88mmol, hiệu suất 54,8%). LC-MS *m/z* 155,1 $(M+H)^+$, 1,92 phút (thời gian lưu).

Metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanoat



Bổ sung NaH (3,63g, 91mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat (7g, 45,4mmol) trong THF (50ml) ở 0°C trong môi trường nitơ và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung etyl iodua (5,50ml, 68,1mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (60:40) để thu được metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanoat (5g, 23,89mmol, hiệu suất 52,6%). LC-MS *m/z* 183,1 $(M+H)^+$, 3,18 phút (thời gian lưu).

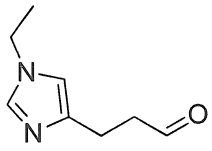
3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol



Bổ sung LAH (2ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanoat (5g, 27,4mmol) trong THF (50ml) ở 0°C trong môi trường nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Na_2SO_4, chiết bằng EtOAc (2 lần), và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô và hợp chất thô được tinh chế bằng

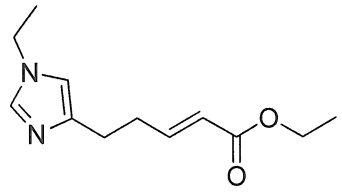
sắc ký cột để thu được 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (3,5g, 22,70mmol, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanal



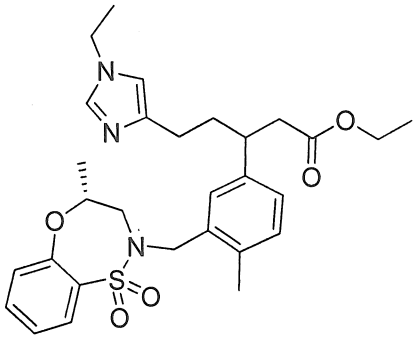
Bổ sung DMSO (3,45ml, 48,6mmol) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,55ml, 29,2mmol) trong DCM (30ml) ở -78°C và khuấy trong 20 phút. Sau đó bổ sung 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (3g, 19,45mmol) trong DCM (8ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 30 phút. Sau đó, bổ sung TEA (13,56ml, 97mmol) ở -78°C và phản ứng được làm nóng đến RT và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng DCM (2 lần) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanal (2g, 13,14mmol, hiệu suất 67,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (q, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,42 (t, 3H).

(E)-etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)pent-2-enoat



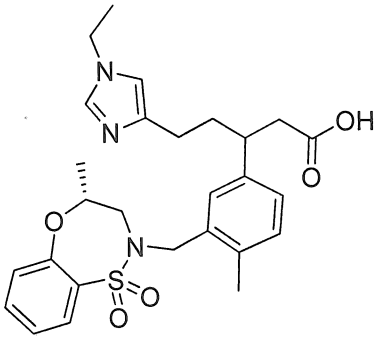
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (3,16ml, 15,77mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,631g, 26,3mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)propanal (2 g, 13,14mmol) trong THF (12ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh, chiết bằng EtOAc (2 lần), Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc:hexan (80:20) để thu được ((E)-etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)pent-2-enoat (1,6g, 6,85mmol, hiệu suất 52,1%). LC-MS *m/z* 223,20 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung TEA (0,09ml, 0,675mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (598mg, 1,350mmol),(E)-etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)pent-2-enoat (200mg, 0,900mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 10 phút. Sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (44,4mg, 0,090mmol) dưới argon. Huyền phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc (15ml). Chất lọc được rửa bằng nước (30ml), dung dịch nước muối (30ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH:DCM (0,2:9,8) để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (320mg, 0,043mmol, hiệu suất 61,4%). LC-MS *m/z* 540,1 $(M+H)^+$, 3,65 phút (thời gian lưu).

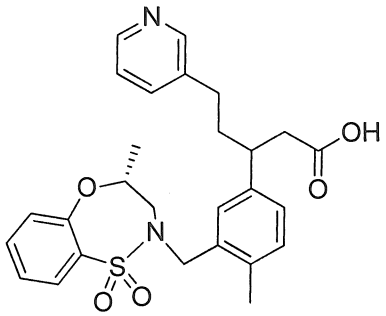
Axit 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



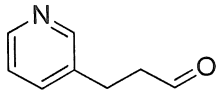
Bổ sung dung dịch NaOH 2N (10ml) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (250mg, 0,463mmol) trong EtOH (15ml) ở 0°C sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (30ml x 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô trước hết được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH:DCM (1:9) và một lần nữa bằng HPLC điều chế. Các phân đoạn thu được được cô dưới áp suất giảm. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH 4 và chiết bằng etyl axetat (25ml x 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được axit 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic. LC-MS *m/z* 512,34 $(M+H)^+$, 2,05 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 169

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoic



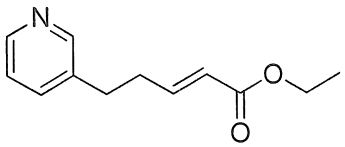
3-(pyridin-3-yl)propanal



Bổ sung oxalyl clorua (2,87ml, 32,8mmol) vào dung dịch chứa DCM (130mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C, bổ sung dung dịch chứa DMSO (3,88ml, 54,7mmol) trong DCM (20ml) và khuấy trong 20 phút. Sau đó bổ sung dung dịch chứa 3-(pyridin-3-yl)propan-1-ol (3g, 21,87mmol) trong DCM (50ml) ở -78°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt TEA (15,24ml, 109mmol), và khuấy trong 1 giờ ở -78°C. Phản ứng được làm dừng bằng nước và lớp

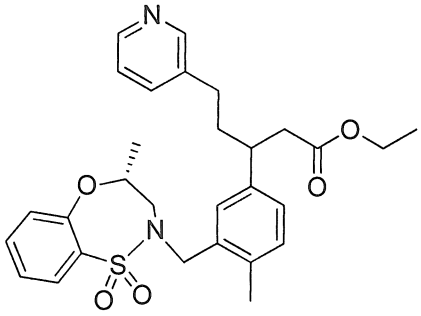
hữu cơ được tách. Lớp nước chiết bằng DCM (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá lạnh Na_2SO_4 khan và cô để thu được 3-(pyridin-3-yl)propanal (2g, 14,80mmol, hiệu suất 67,7%). LC-MS *m/z* 136,17 $(M+H)^+$, 0,27 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 5-(pyridin-3-yl)pent-2-enoat



Bổ sung NaH (0,533g, 22,20mmol) vào dung dịch chứa 3-(pyridin-3-yl)propanal (2g, 14,80mmol) trong THF (40ml) ở 0°C, khuấy trong 15 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt trietyl phosphonoaxetat (3,26ml, 16,28mmol) ở 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá lạnh và chiết bằng EtOAc (20ml x 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 70% EtOAc/dầu ête dưới dạng chất rửa giải để thu được (E)-etyl 5-(pyridin-3-yl)pent-2-enoat (800mg, 3,44mmol, hiệu suất 23,22%). LC-MS *m/z* 206,23 $(M+H)^+$, 1,22 phút (thời gian lưu).

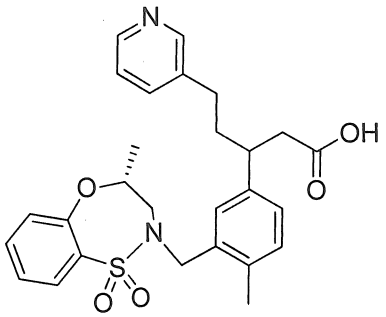
Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoat



Bổ sung (E)-etyl 5-(pyridin-3-yl)pent-2-enoat (231mg, 1,128mmol), TEA (0,472ml, 3,38mmol) và nước (5,00ml) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,128mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút và sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (55,6mg, 0,113mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat(50ml). Chất lọc được rửa bằng nước (30ml) sau đó là dung dịch nước muối

(30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sử dụng (1:9) MeOH :DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoat (200mg, 0,338mmol, hiệu suất 29,9%). LC-MS *m/z* 523 $(M+H)^+$, 2,29 phút (thời gian lưu).

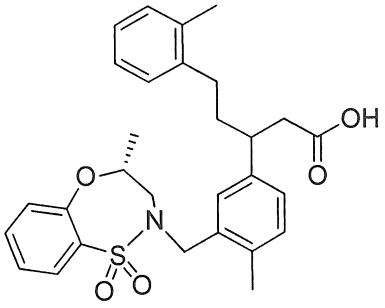
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoic



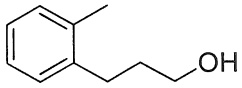
Bổ sung 10 % NaOH (0,191ml, 0,383mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoat (200mg, 0,383mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=4. Chất rắn kết tủa được lọc và làm khô bằng chân không để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 2% MeOH trong DCM. Các phân đoạn thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoic (55mg, 0,109mmol, hiệu suất 28,4%) LC-MS *m/z* 495,05 $(M+H)^+$, 1,78 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 170

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic

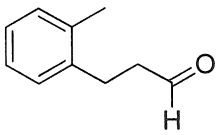


3-(o-tolyl)propan-1-ol



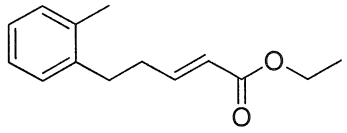
Bổ sung nhỏ giọt LAH 1M trong dung dịch THF (14,62ml, 14,62mmol) vào dung dịch chứa 3-(o-tolyl)propanoic axit (2g, 12,18mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa (15ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (15ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 3-(o-tolyl)propan-1-ol (1,3g, 8,45mmol, hiệu suất 69,3%) LC-MS *m/z* 150,98 $(M+H)^+$, 1,95 phút (thời gian lưu).

3-(o-tolyl)propanal



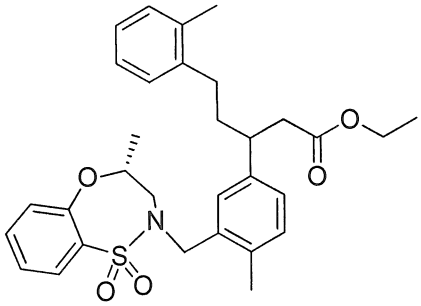
Bổ sung PCC (3,73g, 17,31mmol) vào dung dịch chứa 3-(o-tolyl)propan-1-ol (1,3g, 8,65mmol) trong DCM (26ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng DCM. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-(o-tolyl)propanal (700mg, 4,72mmol, hiệu suất 54,6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

(E)-etyl 5-(o-tolyl)pent-2-enoat



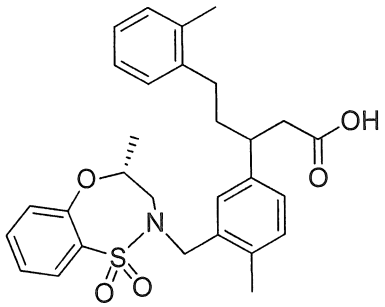
Bổ sung nhỏ giọt trietyl phosphonoaxetat (1,418ml, 7,08mmol) vào dung dịch được khuấy chứa NaH (227mg, 9,45mmol) trong THF ở 0°C và khuấy trong 20 phút. Sau đó bổ sung 3-(o-tolyl)propanal (700mg, 4,72mmol) và khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá, chiết bằng EtOAc (2 x 80ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được (E)-etyl 5-(o-tolyl)pent-2-enoat (600mg, 1,986mmol, hiệu suất 42,1%). LC-MS *m/z* 219,09 $(M+H)^+$, 2,76 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat



Bổ sung (E)-etyl 5-(o-tolyl)pent-2-enoat (600mg, 2,75mmol), TEA (1,149ml, 8,25mmol) và nước (5ml) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1219mg, 2,75mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút và sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (136mg, 0,275mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc(50ml). Chất lọc được rửa bằng nước (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (1,5:8,5) để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat (250mg, 0,463mmol, hiệu suất 16,85%). LC-MS *m/z* 536,16 $(M+H)^+$, 3,18 phút (thời gian lưu).

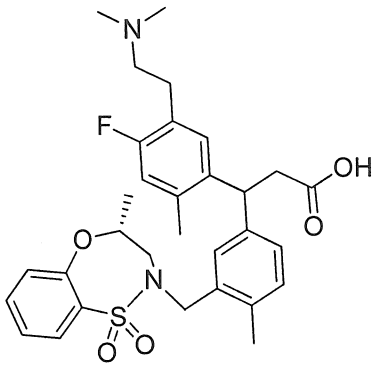
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic



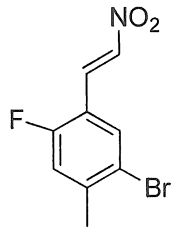
Bổ sung dung dịch NaOH 10% (10ml, 0,579mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoat (310mg, 0,579mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=4 và chiết bằng EtOAc(3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô rửa bằng Et_2O và làm khô bằng chân không để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic (110mg, 0,214mmol, hiệu suất 37,0%). LC-MS *m/z* 508,15 $(M+H)^+$, 2,76 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 171

Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

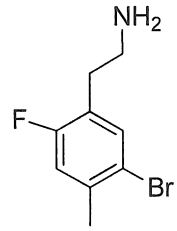


(E)-1-brom-4-flo-2-metyl-5-(2-nitrovinyl)benzen



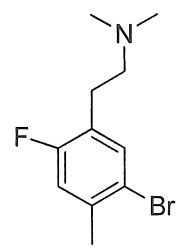
Bổ sung NH_4OAc (53,3mg, 0,691mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2-flo-4-metylbenzaldehyt (500mg, 2,304mmol) trong nitrometan (3ml, 55,6mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong vi sóng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế sử dụng 0,5% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn rửa giải được cô để thu được (E)-1-brom-4-flo-2-metyl-5-(2-nitrovinyl)benzen (150mg, 0,510mmol, hiệu suất 22,16%). LC-MS *m/z* 259 $(M+H)^+$, 3,98 phút (thời gian lưu).

2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)etanamin



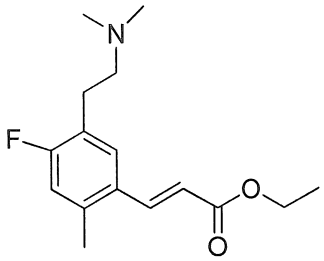
Bổ sung LAH (117mg, 3,08mmol) vào dung dịch chứa (E)-1-brom-4-flo-2-metyl-5-(2-nitrovinyl)benzen (400mg, 1,538mmol) trong THF ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)etanamin thô (250mg, 0,339mmol, hiệu suất 22,06%). LC-MS *m/z* 232 $(M+H)^+$, 1,60 phút (thời gian lưu).

2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetyletanamin



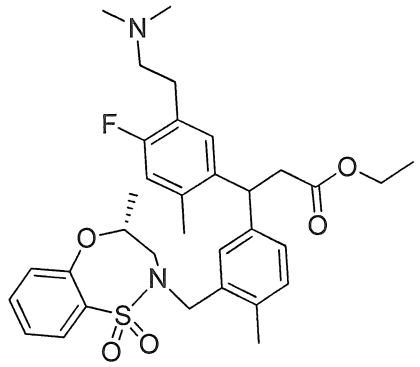
Bổ sung NaH (0,248g, 10,34mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetyletanamin (350mg, 1,345mmol, hiệu suất 26,0%) trong DMF (10ml) ở 0°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt meI (0,970ml, 15,51mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá lạnh (3 x 50ml), nước muối (75ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 8% EtOAc trong hexan để thu được 2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetyletanamin (350mg, 1,345mmol, hiệu suất 26,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,99 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

(E)-etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat



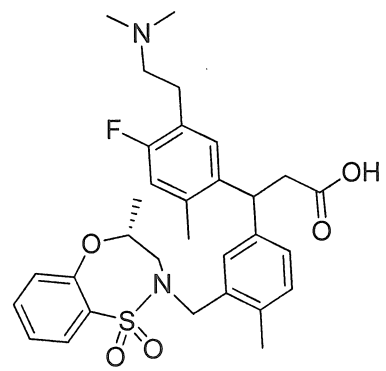
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (123mg, 0,404mmol), etyl acrylat (673mg, 6,73mmol) và DIPEA (0,940ml, 5,38mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetyletanamin (350mg, 1,345mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (45,3mg, 0,202mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá lạnh và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá lạnh (2 x 50) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng MeOH : DCM (0,2:0,8). Các phân đoạn rửa giải được cô dưới áp suất giảm để thu được (E)-etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (190mg, 0,579mmol, hiệu suất 43,0%). LC-MS *m/z* 280 $(M+H)^+$, 1,68 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung (E)-etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (120mg, 0,429mmol), TEA (0,179ml, 1,286mmol) và nước (2ml) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (190mg, 0,429mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (21,13mg, 0,043mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Chất lọc được rửa bằng nước (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 5% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải. Các phân đoạn rửa giải được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (120mg, 0,177mmol, hiệu suất 41,2%). LC-MS *m/z* 597,05 $(M+H)^+$, 2,28 phút (thời gian lưu).

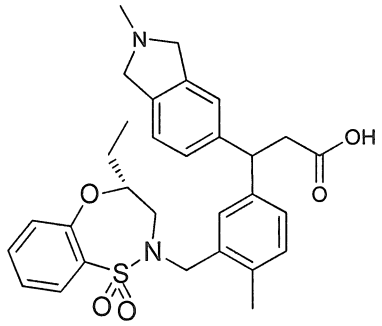
Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



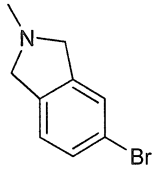
Bổ sung dung dịch NaOH 10% (5ml, 0,201mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (120mg, 0,201mmol) trong EtOH (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung vào nước đá lạnh và axit hóa bằng HCl 1N, và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ rửa bằng dung dịch nước muối (15ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (35mg, 0,061mmol, hiệu suất 77%). LC-MS *m/z* 568,9 $(M+H)^+$, 3,19 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 172

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoic



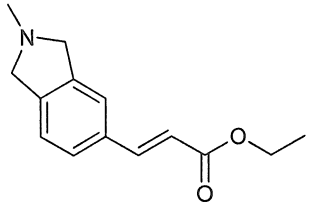
5-brom-2-metylisoindolin



Bổ sung formaldehyt (3ml, 109mmol) vào dung dịch chứa 5-bromoisoindolin (1,5g, 7,57mmol) trong axit formic (12ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 150°C trong bình vi sóng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được trung hòa với dung dịch bicacbonat bão hoà đến độ pH 7 và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 3% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được 5-brom-

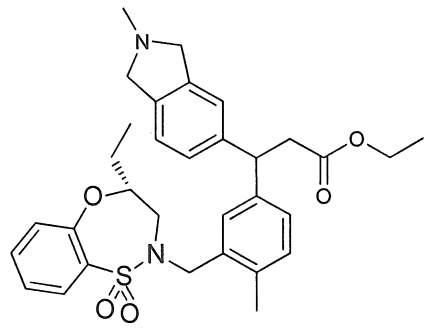
2-metylisoindolin (900mg, 3,75mmol, hiệu suất 49,5%). LC-MS *m/z* 211,8 $(M+H)^+$, 1,15 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2-metylisoindolin-5-yl)acrylat



Bổ sung tri-o-tolylphosphin (387mg, 1,273mmol), etyl acrylat (2124mg, 21,22mmol), DIPEA (2,96ml, 16,97mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2-metylisoindolin (900mg, 4,24mmol) trong DMF (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (143mg, 0,637mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, được lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc (30ml). Chất lọc được pha loãng bằng nước đá lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh (3 x 40ml) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 3% meOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được (E)-etyl 3-(2-metylisoindolin-5-yl)acrylat (350mg, 1,426mmol, hiệu suất 33,6%) LC-MS *m/z* 232 $(M+H)^+$, 1,33 phút (thời gian lưu).

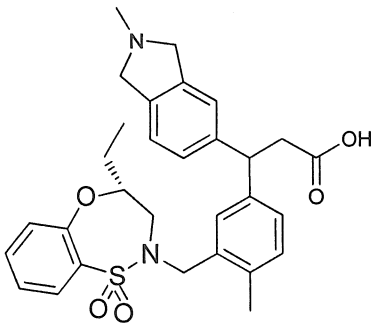
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoat



Bổ sung (E)-etyl 3-(2-metylisoindolin-5-yl)acrylat (350mg, 1,513mmol), TEA (0,633ml, 4,54mmol) và nước (5ml) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (692mg, 1,513mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) ở

nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (74,6mg, 0,151mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT và được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối (30ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 5% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoat (170mg, 0,236mmol, hiệu suất 15,60%) LC-MS *m/z* 563,17 $(M+H)^+$, 3,83 phút (thời gian lưu).

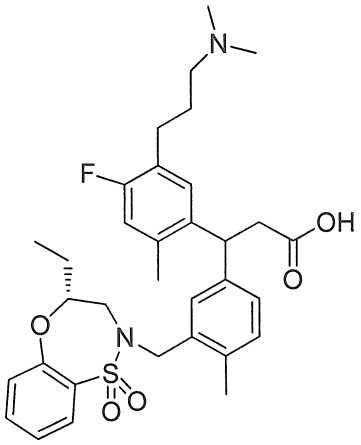
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoic



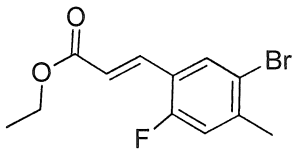
Bổ sung dung dịch NaOH 10% (5ml, 0,302mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoat (170mg, 0,302mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất cặn được pha loãng bằng nước đá và axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH 2. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x30ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô rửa bằng Et_2O tiếp theo là n-pentan và làm khô bằng chân không để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoic (80mg, 0,146mmol, hiệu suất 48,3%). LC-MS *m/z* 534,8 $(M+H)^+$, 3,14 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 173

Axit 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

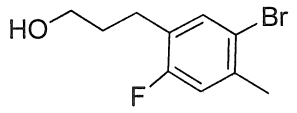


(E)-etyl 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)acrylat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (4,80ml, 23,96mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,663g, 27,6mmol) trong THF (50ml) và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung dung dịch chứa 5-brom-2-flo-4-metylbenzaldehyt (4g, 18,43mmol) trong THF và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và thu được (E)-etyl 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)acrylat (3g, 8,42mmol, hiệu suất 45,7%). LC-MS *m/z* 286,88 $(M+H)^+$, 2,94 phút (thời gian lưu).

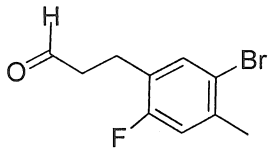
3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propan-1-ol



Bổ sung superhydrua (43,9ml, 43,9mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)acrylat (4,2g, 14,63mmol) trong THF (40ml) ở 0°C và được làm nóng lên đến RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, sau thời gian đó hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc (3 x 80ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và

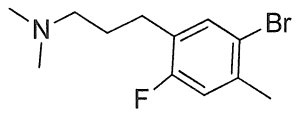
cô để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 2% EtOAc trong hexan dưới dạng chất rửa giải. Phân đoạn rửa giải được cô để thu được 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propan-1-ol (2g, 8,09mmol, hiệu suất 55,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propanal



Bổ sung Dess-Martin periodinan (6,87g, 16,19mmol) vào dung dịch chứa 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propan-1-ol (2g, 8,09mmol) trong DCM (20ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và rửa bằng DCM. Chất lọc được cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5% EtOAc trong hexan dưới dạng chất rửa giải để thu được 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propanal (800mg, 3,26mmol, hiệu suất 40,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

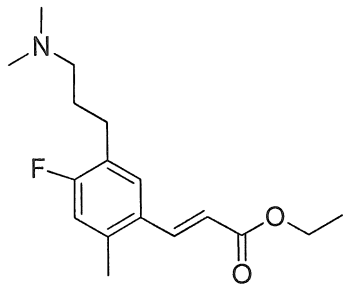
3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylpropan-1-amin



Bổ sung dimetylamin (3,26ml, 6,53mmol) và AcOH (0,037ml, 0,653mmol) vào dung dịch chứa 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)propanal (800mg, 3,26mmol) trong THF (10ml), và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (1384mg, 6,53mmol), và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 80% EtOAc trong hexan dưới dạng chất rửa giải để thu được 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylpropan-1-amin (500mg, 1,824mmol, hiệu suất 55,9%). ^{1}H NMR (400 MHz,

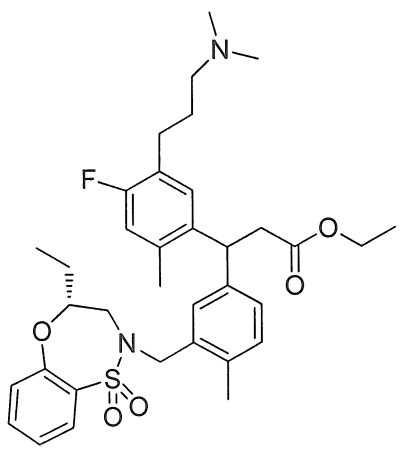
$CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 9H), 1,72 (m, 2H).

(E)-etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat



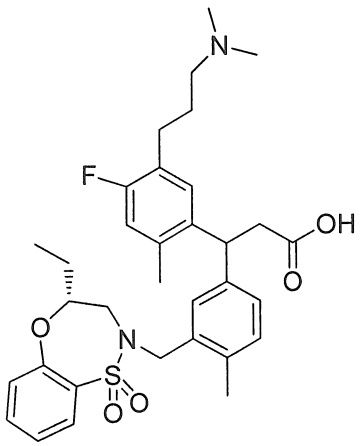
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (183mg, 0,602mmol), etyl acrylat (1004mg, 10,03mmol), DIPEA (1,401ml, 8,02mmol) vào dung dịch chứa 3-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylpropan-1-amin (550mg, 2,006mmol) trong DMF (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (67,6mg, 0,301mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, được lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc (30ml). Chất lọc được pha loãng bằng nước đá lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh (3 x 40ml) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Hợp chất thô được tinh chế sử dụng 3% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được (E)-etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (350mg, 1,037mmol, hiệu suất 51,7%). LC-MS *m/z* 294,10 $(M+H)^+$, 1,79 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung (E)-etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (350mg, 1,193mmol), TEA (0,499ml, 3,58mmol) và nước (5ml) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (546mg, 1,193mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (58,8mg, 0,119mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, được lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối (30ml), lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 5% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (210mg, 0,308mmol, hiệu suất 25,8%). LC-MS *m/z* 625,12 $(M+H)^+$, 2,47 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

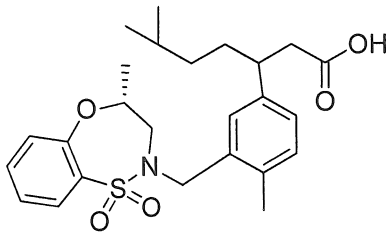


Bổ sung dung dịch NaOH 10% (13,44mg, 0,336mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (210mg, 0,336mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất cặn được pha loãng bằng nước đá và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH 2. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô

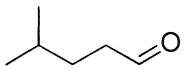
bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu đượcchất cặn thô. Chất cặn thô được rửa với Et_2O tiếp theo là n-pentan và làm khô trong chân không để thu được axit 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (90mg, 0,144mmol, hiệu suất 42,9%). LC-MS *m/z* 596,90 $(M+H)^+$, 3,33 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 174

Axit 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoic

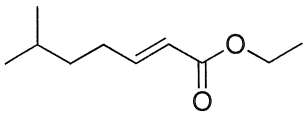


4-metylpentanal



Bổ sung từng phần nhỏ PCC (10,55g, 48,9mmol) vào dung dịch chứa 4-metylpentan-1-ol (2g, 19,57mmol) trong DCM (20ml) và khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng DCM (50ml). Chất lọc được làm cho bay hơi trong chân không để thu được 4-metylpentanal (1,2g, 11,98mmol, hiệu suất 61,2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 (s, 1H), 4,00 (t, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,30 (t, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,45 (m, 3H).

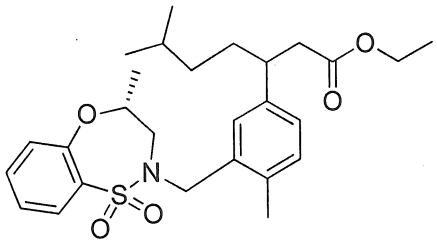
(E)-etyl 6-metylhept-2-enoat



Bổ sung etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (4,03g, 17,97mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,958g, 23,96mmol) trong THF (20ml) ở 0°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung dung dịch chứa 4-metylpentanal (1,2g, 11,98mmol) trong THF (20ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước đá (50ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế

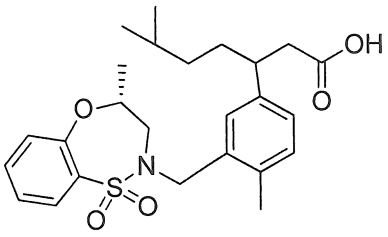
trên sắc ký cột nhanh sử dụng 10% EtOAc trong hexan để thu được (E)-etyl 6-metylhept-2-enoat (400mg, 2,350mmol, hiệu suất 19,61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,90 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,10 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,20 (m, 3H).

Etyl 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoat



Bổ sung Et_3N (0,982ml, 7,05mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (73,8mg, 0,352mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 6-metylhept-2-enoat (400mg, 2,350mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1563mg, 3,52mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút và khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 150°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml),làm khô bằng anhydrous Na_2SO_4, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 40% EtOAc trong hexan dưới dạng dung môi để thu được etyl 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoat (150mg, 0,308mmol, hiệu suất 13,09%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,79 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 3,93 (qdd, J = 7,1, 4,5, 2,7 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 14,1, 10,1 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,25 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,64 – 1,36 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,05 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 0,80 – 0,72 (m, 6H)

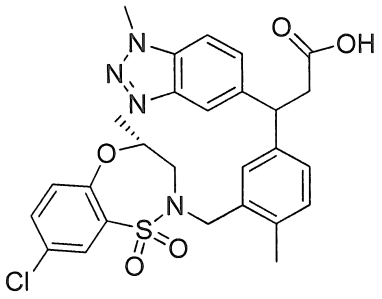
Axit 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoic



Bổ sung NaOH (0,154ml, 0,308mmol) vào dung dịch chứa etyl 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoat (150mg, 0,308mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Chất cặn được làm lạnh và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=3 và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được axit 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoic (65mg, 0,138mmol, hiệu suất 44,8%). LC-MS *m/z* 457,90 $(M+H)^+$, 3,26 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 175

Axit 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



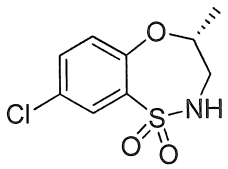
(R)-2,5-diclo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit



Bổ sung đồng thời K_2CO_3 (1,126g, 8,15mmol) và 2,5-diclobenzen-1-sulfonyl clorua (2g, 8,15mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-aminopropan-2-ol (0,612g, 8,15mmol) trong THF (20ml) và nước (5ml) ở 25°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được

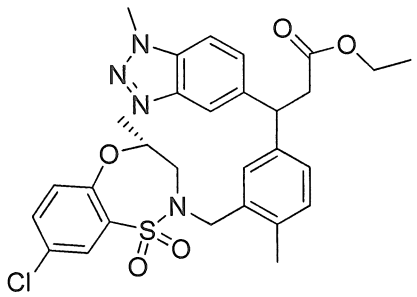
lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và rửa giải bằng Hex/EtOAc (6:4) để tạo thành (R)-2,5-diclo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (2g, 7,04mmol, hiệu suất 86%). LC-MS *m/z* 283 $(M+H)^+$, 3,07 phút (thời gian lưu).

(R)-8-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (1,580g, 14,08mmol) vào dung dịch chứa (R)-2,5-diclo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (2g, 7,04mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (20ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, pha loãng bằng nước và dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc: hexan (3:7). để thu được (R)-8-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,3g, 5,16mmol, hiệu suất 73,4%). LC-MS *m/z* 248 $(M+H)^+$, 2,02 phút (thời gian lưu).

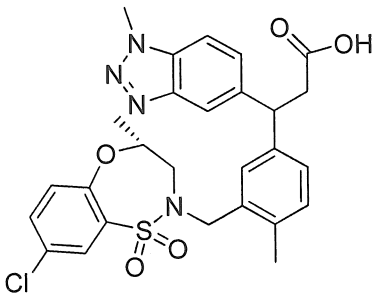
Etyl 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung triphenylphosphin (445mg, 1,698mmol) và DEAD (0,448ml, 2,83mmol) vào dung dịch chứa (R)-8-clo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (421mg, 1,698mmol) và etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (500mg, 1,415mmol) trong THF (10ml) ở 0°C và khuấy trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết

hợp được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc: hexan (4:6) để thu được etyl 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (300mg, 0,490mmol, hiệu suất 34,7%). LC-MS *m/z* 583,2 $(M+H)^+$, 2,86 phút (thời gian lưu).

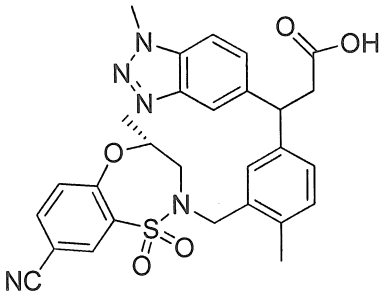
Axit 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



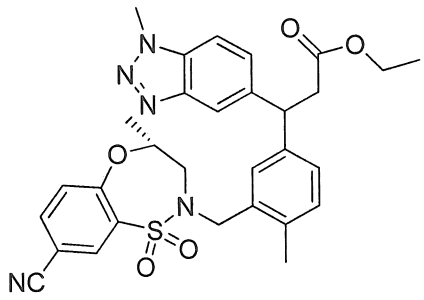
Bổ sung NaOH (0,129ml, 0,257mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (150mg, 0,257mmol) trong EtOH (10ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Chất cặn được làm lạnh và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH 2 và chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH: DCM (1:9) dưới dạng dung môi để thu được axit 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (70mg, 0,122mmol, hiệu suất 47,2%). LC-MS *m/z* 555,2 $(M+H)^+$, 2,55 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 176

Axit 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

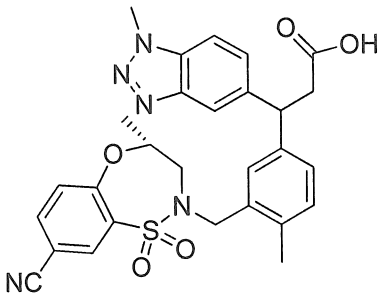


Etyl 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Hỗn hợp chứa etyl 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (500mg, 0,857mmol), kẽm xyanua (0,43g, 0,857mmol), N,N,N',N'-tetrametyletylenediamin (0,647ml, 4,29mmol) và xantphos (49,6mg, 0,086mmol) trong DMF (10ml) được khử khí bằng argon trong 20 phút. Sau đó bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (79mg, 0,086mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở trong lò vi sóng ở 140°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT và pha loãng bằng nước muối (20ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (5:5) dưới dạng dung môi để thu được etyl 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (70mg, 0,115mmol, hiệu suất 13,36%). LC-MS *m/z* 574,2 $(M+H)^+$, 2,63 phút (thời gian lưu).

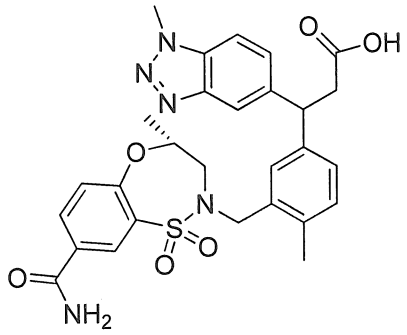
axit 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bổ sung NaOH (0,150ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (150mg, 0,261mmol) trong EtOH (3ml) ở 25°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được pha loãng bằng nước đá nước và axit hóa bằng dung dịch HCl 2N đến độ pH 2, và chiết bằng $CHCl_3$ (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô đầu tiên được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH: $CHCl_3$ (0,5:9,5) dưới dạng dung môi và sau đó bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (12mg, 0,022mmol, hiệu suất 8,27%). LC-MS *m/z* 545,9 $(M+H)^+$, 2,98 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 177

Axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



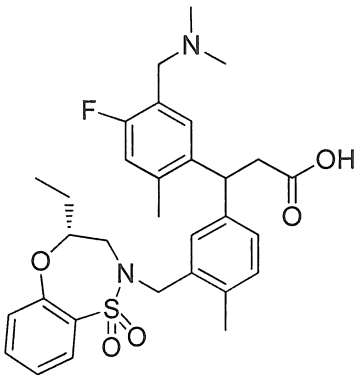
Bổ sung NaOH (0,150ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-8-xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (150mg, 0,261mmol) trong EtOH (3ml) ở 25°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

cô và chất cặn được pha loãng bằng nước đá nước và axit hóa bằng dung dịch HCl 2N đến độ pH 2, và chiết bằng $CHCl_3$ (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH: $CHCl_3$ (1:9) để thu được axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (35mg, 0,049mmol, hiệu suất 18,87%) LC-MS *m/z* 563,9 $(M+H)^+$, 2,69 phút (thời gian lưu).

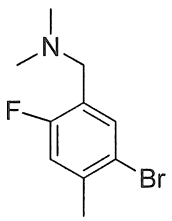
Tinh chế axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (35mg, 0,062mmol) trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH:$CHCl_3$ (1:9) dưới dạng dung môi để thu được axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (18mg, 0,031mmol, hiệu suất 49,8%). LC-MS *m/z* 563,9 $(M+H)^+$, 2,74 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 178

Axit 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

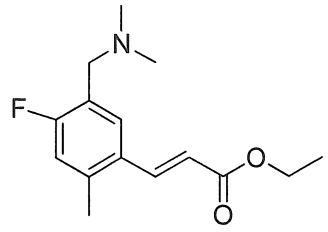


1-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin



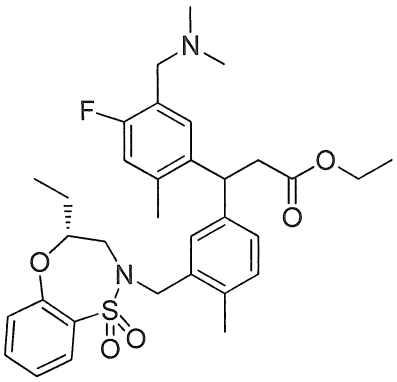
Bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (1,953g, 9,22mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2-flo-4-metylbenzaldehyt (1,0g, 4,61mmol), dimetylamin (4,61ml, 9,22mmol) và AcOH (0,053ml, 0,922mmol) trong THF (20ml) ở 5°C và khuấy ở 25°C trong 5 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc: hexan (5:5) dưới dạng dung môi để thu được 1-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin (800mg, 3,09mmol, hiệu suất 67,1%). LC-MS *m/z* 246,02 $(M+H)^+$, 1,32 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat



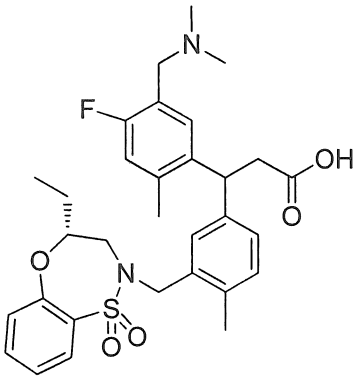
Bổ sung tri-o-tolylphosphin (297mg, 0,975mmol), etyl acrylat (1627mg, 16,25mmol) và DIPEA (2,271ml, 13,00mmol) vào dung dịch chứa 1-(5-brom-2-flo-4-metylphenyl)-N,N-dimetylmetanamin (800mg, 3,25mmol) trong DMF (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 30 phút, bổ sung $Pd(OAc)_2$ (109mg, 0,488mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh (3 x 100ml), rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (5:5) dưới dạng dung môi để thu được (E)-etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (560mg, 2,111mmol, hiệu suất 64,9%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,35 (t, 3H).

Etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (965mg, 2,111mmol), TEA (0,883ml, 6,33mmol) và nước (5,00ml) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (560mg, 2,111mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 30 phút và bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (104mg, 0,211mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc (50ml). Chất lọc được rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH:DCM (0,3:0,7) dưới dạng dung môi. Các phân đoạn rửa giải được cô để thu được etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (310mg, 0,468mmol, hiệu suất 22,18%). LC-MS *m/z* 597,1 $(M+H)^+$, 2,47 phút (thời gian lưu).

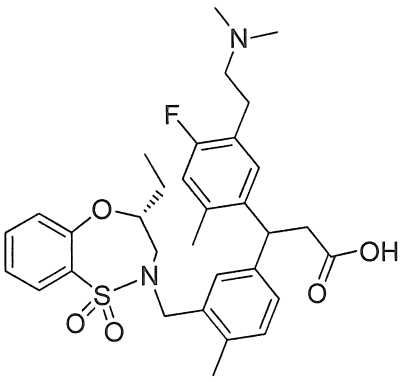
Axit 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



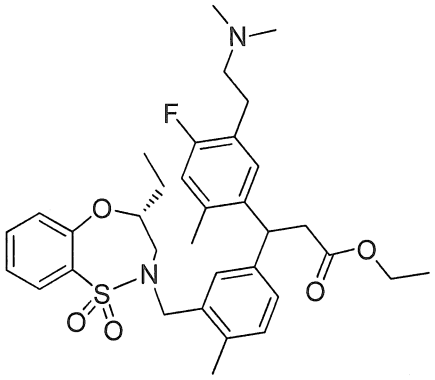
Bổ sung NaOH 10% (20,78mg, 0,519mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (310mg, 0,519mmol) trong EtOH (5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng ice. Phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH 2 và chiết bằng EtOAc (3x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thu được được rửa bằng n-penatan, được lọc và làm khô bằng chân không để thu được axit 3-(5-((dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (150mg, 0,255mmol, hiệu suất 49,0%). LC-MS *m/z* 569,28 $(M+H)^+$, 2,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 179

Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

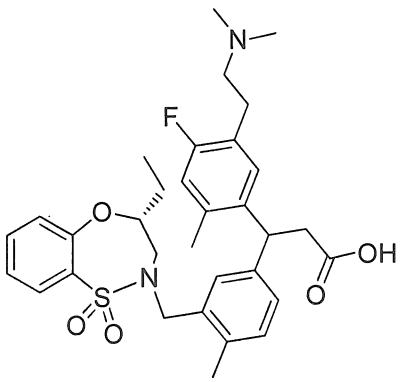


Etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung (E)-etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)acrylat (170mg, 0,609mmol), TEA (0,085ml, 0,609mmol) và nước (2ml) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (278mg, 0,609mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (300mg, 0,609mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, cho chạy qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô được tinh chế sử dụng 5% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (100mg, 0,160mmol, hiệu suất 26,4%). LC-MS *m/z* 611,15 $(M+H)^+$, 2,32 phút (thời gian lưu).

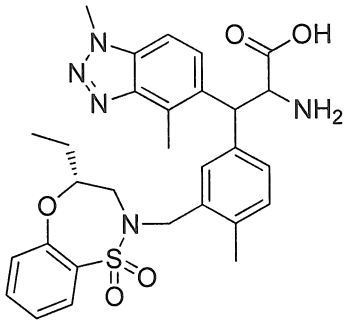
Axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



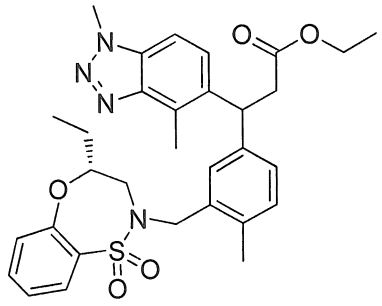
Bổ sung dung dịch NaOH 10% (5ml, 0,164mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (100mg, 0,164mmol) trong EtOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được pha loãng bằng nước đá, axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=2 và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (55mg, 0,093mmol, hiệu suất 56,6%). LC-MS *m/z* 583,21 $(M+H)^+$, 2,06 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 180

Axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



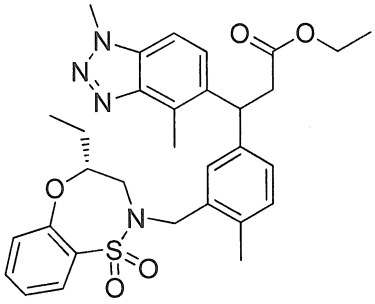
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (932mg, 2,039mmol), TEA (0,852ml, 6,12mmol) và nước (5ml) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-

(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (500mg, 2,039mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 10 phút sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (101mg, 0,204mmol) dưới argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 30°C, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc trong hexan dưới dạng chất rửa giải. Các phân đoạn rửa giải được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (500mg, 0,815mmol, hiệu suất 40,0%). LC-MS *m/z* 577,40 $(M+H)^+$, 2,97 phút (thời gian lưu).

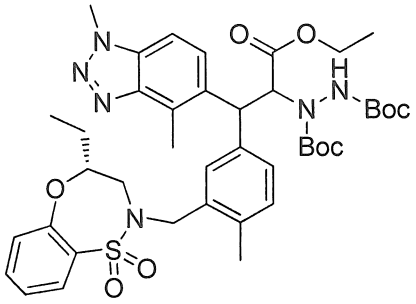
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung LiHMDS (2,167ml, 2,167mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (500mg, 0,867mmol) trong THF (15ml) ở -78°C và khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau đó bổ sung (E)-di-tert-butyl diazen-1,2-dicarboxylat (399mg, 1,734mmol) và khuấy trong 1 giờ ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etylaxetat (3 x 30ml), và rửa bằng dung dịch nước muối (50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

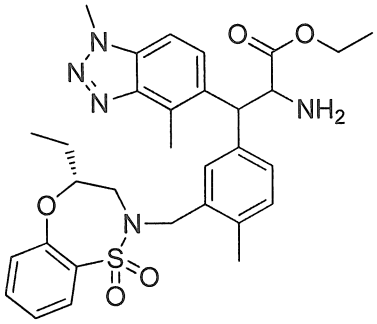
metylphenyl)propanoat (280mg, 0,239mmol, hiệu suất 27,5%). LC-MS *m/z* 577,39 $(M+H)^+$, 2,71 phút (thời gian lưu).

Di-tert-butyl 1-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-etoxy-1-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-oxopropan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat



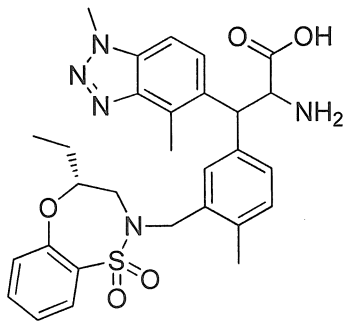
Bổ sung LiHMDS (1,457ml, 1,457mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (280mg, 0,486mmol) trong THF (15ml) ở 25°C và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung ở cùng nhiệt độ (E)-di-tert-butyl diazen-1,2-dicarboxylat (224mg, 0,971mmol) và khuấy trong 1 giờ ở -78°C và sau đó được làm ấm đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn thô di-tert-butyl 1-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-etoxy-1-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-oxopropan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (200mg, 0,151mmol, hiệu suất 31,1%). LC-MS *m/z* 807,15 $(M+H)^+$, 2,95 phút (thời gian lưu).

Etyl 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung TFA (0,5ml, 6,49mmol) vào dung dịch chứa di-tert-butyl 1-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-etoxy-1-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-oxopropan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (200mg, 0,248mmol) trong DCM (1ml) và khuấy trong 2 giờ, sau khi dung môi được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan lại trong MeOH (1,000ml) và bổ sung từ từ Raney Ni (10mg, 0,248mmol) trong môi trường nitơ. Bình được đổ đầy khí hydro (áp suất khí cầu) và bình được nhúng vào bồn siêu âm và được nghiền bằng sóng âm trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua xelit và rửa bằng MeOH (5ml). Chất lọc được làm cho bay hơi dung môi trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EtOAc (20ml) và rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 10% (2 x10ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi dung môi trong chân không. Chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 1% MeOH trong DCM dưới dạng chất rửa giải để thu được etyl 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (130mg, 0,174mmol, hiệu suất 70,4%). LC-MS *m/z* 592,44 $(M+H)^+$, 2,05 phút (thời gian lưu).

Axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Thử nghiệm 1:

Bổ sung NaOH (2ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (130mg, 0,220mmol) trong EtOH (3ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng dung dịch HCl 1N (đến độ pH 4) và chất rắn thu được được lọc và làm khô kỹ để thu được axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic thô.

Thử nghiệm 2:

Bổ sung NaOH (2ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (75mg, 0,127mmol) trong EtOH (3ml) và khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và sau đó được trung hoà bằng dung dịch HCl 1N. Chất rắn kết tủa được lọc và chất rắn làm khô bằng chân không để thu được axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic thô.

Sản phẩm thô nêu trên được kết hợp và tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng MeOH trong DCM để thu được axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh khiết (50mg, 0,076mmol, hiệu suất 34,6%). LC-MS *m/z* 564,35 $(M+H)^+$, 1,85phút (thời gian lưu).

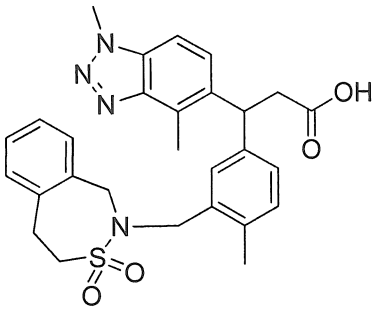
Tinh chế cuối cùng:

Bổ sung TFA (8,20 µL, 0,106mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (50mg, 0,089mmol) trong DCM (1ml) ở 25°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được muối triflo axit axetic của axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

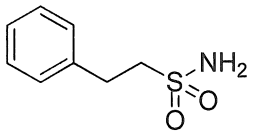
metylphenyl)propanoic (40mg, 0,058mmol, hiệu suất 65,5%) LC-MS *m/z* 564 $(M+H)^+$, 3,95 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 181

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

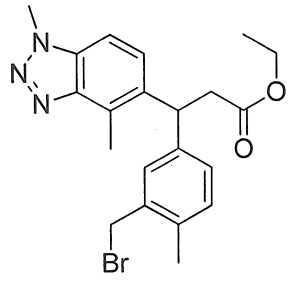


2-phenyletansulfonamit



Dung dịch chứa 2-phenyletansulfonyl clorua (900mg, 4,40mmol) trong THF (30ml) được làm lạnh xuống -20°C trước khi nó được bổ sung vào dung dịch chứa NH_4OH (3,42ml, 21,99mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được chiết bằng EtOAc (50ml), làm khô và cô để thu được 2-phenyletansulfonamit (670mg, 2,63mmol, hiệu suất 59,7%) mà được sử dụng không tinh chế. LC-MS *m/z* 203,1 $(M+NH_4)^+$, 1,41 phút (thời gian lưu).

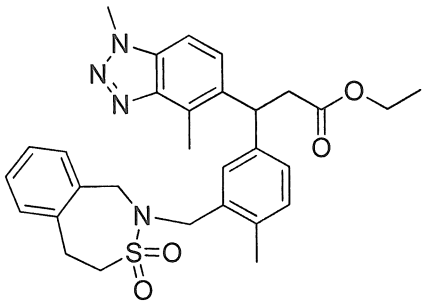
Etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Bổ sung từ từ PBr3 (0,924ml, 9,80mmol) trong DCM (30ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (2,4g, 6,53mmol) trong DCM (30ml) trong môi trường nitơ ở

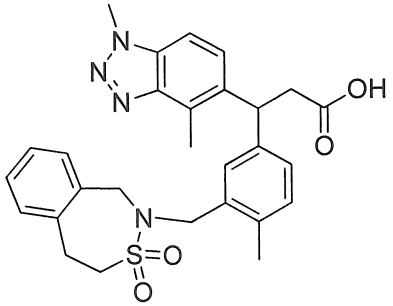
0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 20ml nước đá nước. Hỗn hợp được chiết bằng 20ml EtOAc (3 LẦN). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat thô (1,1g, 2,388mmol, hiệu suất 36,6%) mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 430 $(M+H)^+$, 1,80 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (87mg, 0,203mmol) và K_2CO_3 (33,6mg, 0,243mmol) vào dung dịch chứa 1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit (40mg, 0,203mmol) trong CH_3CN (1ml). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được được làm dừng bằng 10ml nước và chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO, được lọc và cô để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat thô (120mg, 0,194mmol, hiệu suất 95%) mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 547 $(M+H)^+$, 1,84 phút (thời gian lưu).

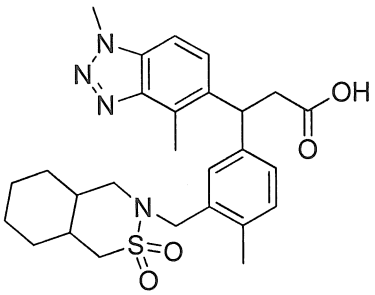
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



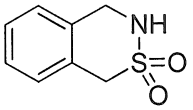
Bổ sung dung dịch chứa NaOH (10,54mg, 0,263mmol) trong nước (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (120mg, 0,220mmol) trong THF (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 24 giờ. Bổ sung hỗn hợp vào dung dịch chứa HCl trong nước đến khi pH ít hơn 6. Sản phẩm thu được được lọc để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (100mg, 0,178mmol, hiệu suất 81%). LC-MS *m/z* 519 $(M+H)^+$, 1,62 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 182

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

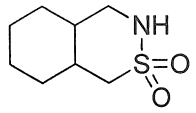


3,4-dihydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit



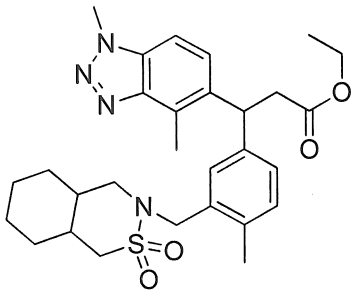
Bổ sung dung dịch chứa 1,3,5-trioxan (0,461g, 5,12mmol) trong TFA (1ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa phenylmetansulfonamit (2,63g, 15,36mmol) trong axit metansulfonic (4ml, 61,6mmol) và AcOH (0,6ml, 10,48mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ nước bão hoà, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (cloform:metanol, 100:1) để thu được 3,4-dihydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit (2,6g, 13,41mmol, hiệu suất 87%). LC-MS *m/z* 184 $(M+H)^+$, 1,01 phút (thời gian lưu).

Oxtahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit



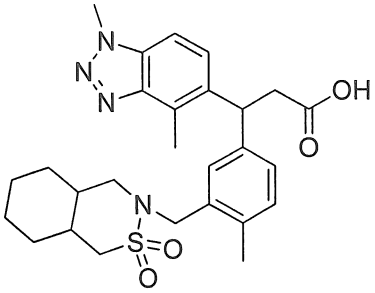
Bổ sung Pd/C 10% (0,581g, 0,546mmol) vào dung dịch chứa 3,4-dihydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit (1g, 5,46mmol) trong AcOH (100ml). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C, under hydro ở 70 MPa trong 8 giờ. Phản ứng được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được oxtahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit (400mg, 2,113mmol, hiệu suất 38,7%). LC-MS *m/z* 190 $(M+H)^+$, 1,47 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (227mg, 0,528mmol) và 60% NaH (25,4mg, 0,634mmol) vào dung dịch chứa oxtahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit (100mg, 0,528mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung nước và chiết bằng EtOAc (20ml x 3) để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (280mg, 0,187mmol, hiệu suất 35,5%). LC-MS *m/z* 539 $(M+H)^+$, 1,94 phút (thời gian lưu).

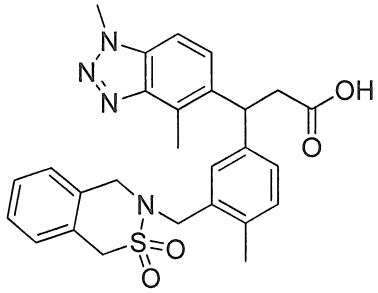
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bổ sung dung dịch chứa NaOH (24,95mg, 0,624mmol) trong nước (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (280mg, 0,520mmol) trong THF (2ml). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 24 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và các chất cặn được điều chỉnh đến độ pH 6 bằng HCl 2N. Hỗn hợp được lọc và chất kết tủa thu được và làm khô để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (70mg, 0,134mmol, hiệu suất 25,7%). LC-MS *m/z* 511 $(M+H)^+$, 1,64 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 183

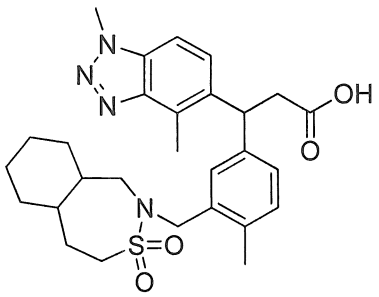
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



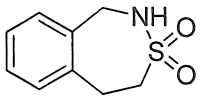
Bổ sung NaH (5,24mg, 0,218mmol) vào dung dịch chứa 3,4-dihydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin 2,2-dioxit (20mg, 0,109mmol) trong THF (2ml) trong môi trường nitơ và được khuấy 1 giờ. Bổ sung etyl 3-(3-(borylmetyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (39,7mg, 0,109mmol) vào hỗn hợp và khuấy ở 15°C trong 24 giờ. Bổ sung HCl vào hỗn hợp đến khi pH ít hơn 6. Dung dịch được lọc và sản phẩm thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (13mg, 0,026mmol, hiệu suất 23,60%). LC-MS *m/z* 505 $(M+H)^+$, 1,60 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 184

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

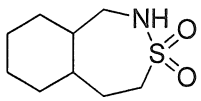


1,2,4,5-Tetrahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit



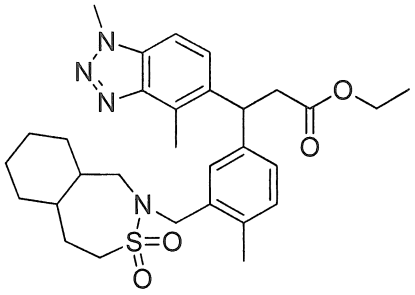
Bổ sung dung dịch chứa 1,3,5-trioxan (87mg, 0,971mmol) trong TFA (5ml, 64,9mmol) vào dung dịch chứa 2-phenyletansulfonamit (540mg, 2,92mmol) trong axit metansulfonic (20ml, 308mmol) và AcOH (3ml, 52,4mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Bổ sung nước và dung dịch được chiết bằng cloform vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ nước bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô.Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (cloform:metanol100:1) để thu được 1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit (270mg, 1,251mmol, hiệu suất 42,9%). LC-MS *m/z* 198 $(M+H)^+$, 1,43 phút (thời gian lưu).

Decahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit



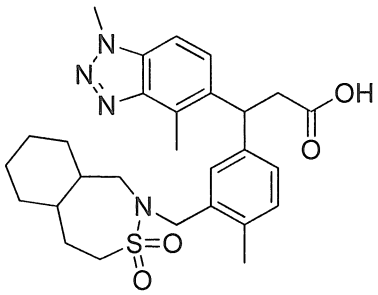
Bổ sung Pd/C 10% (86mg, 0,081mmol) vào dung dịch chứa 1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit (160mg, 0,811mmol) trong AcOH (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C dưới hydro ở 70 MPa trong 24 giờ. Phản ứng được lọc và cô để thu được decahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit (150mg, 0,738mmol, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn. LC-MS m/z 204 $(M+H)^+$, 1,57 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung etyl 3-(3-(bromometyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (127mg, 0,295mmol) và 60% NaH (8,50mg, 0,354mmol) vào dung dịch chứa decahydrobenzo[d][1,2]thiazepin 3,3-dioxit (60mg, 0,295mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Bổ sung nước vào phản ứng nước và chiết bằng EtOAc (20ml x 3) để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (150mg, 0,065mmol, hiệu suất 22,16%). LC-MS *m/z* 553 $(M+H)^+$, 1,39 phút (thời gian lưu).

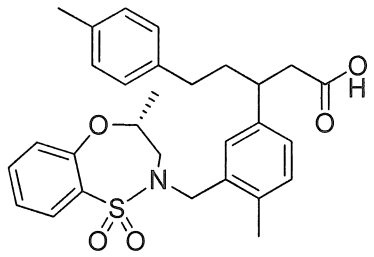
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



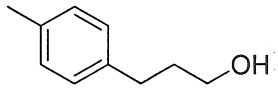
Bổ sung dung dịch chứa NaOH (13,03mg, 0,326mmol) trong nước (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (150mg, 0,271mmol) trong THF (2ml) và được khuấy ở 15°C trong 24 giờ. Loại bỏ các dung môi và chất cặn được điều chỉnh độ pH=6 bằng HCl 2N. Hỗn hợp được lọc và chất kết tủa thu được và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooxtahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (15mg, 0,028mmol, hiệu suất 10,20%). LC-MS *m/z* 525 $(M+H)^+$, 1,67 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 185

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoic

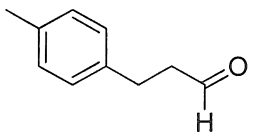


3-(p-Tolyl)propan-1-ol



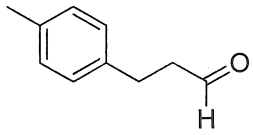
Bổ sung LAH 2M trong THF (30ml, 30,5mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(p-tolyl)propanoic (5g, 30,5mmol) trong THF (50ml) ở 0°C trong môi trường nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Na_2SO_4 bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (20 : 80) để thu được 3-(p-tolyl)propan-1-ol (4,1g, 26,1mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,1 (s, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (m, 2H).

3-(p-tolyl)propanal



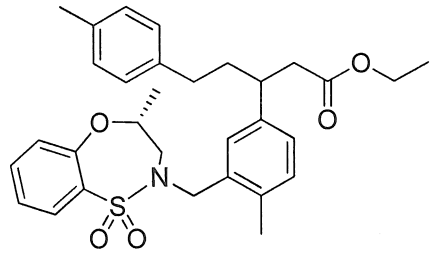
Bổ sung PCC (8,82g, 40,9mmol) vào dung dịch chứa 3-(p-tolyl)propan-1-ol (4,1g, 27,3mmol) trong DCM (50ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit và chất lọc được làm khô bằng Na_2SO_4,được lọc và bay hơi trong chân không cao để thu được 3-(p-tolyl)propanal (3,5g, 23,62mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 2,84-2,61 (m, 4H), 2,23(s, 3H).

(E)-etyl 5-(p-tolyl)pent-2-enoat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (7,18ml, 23,62mmol) vào dung dịch chứa NaH (1,133g, 47,2mmol) trong THF (40ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt 3-(p-tolyl)propanal (3,5g, 23,62mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không cao để thu được sản phẩm thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 3% EtOAc trong hexan để thu được (E)-etyl 5-(p-tolyl)pent-2-enoat (3g, 13,08mmol, hiệu suất 55,4%). LC-MS *m/z* 219 $(M+H)^+$, 2,71 phút (thời gian lưu).

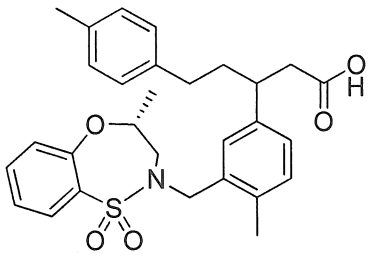
Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,228g, 2,255mmol, 0,314ml) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1g, 2,255mmol) và (E)-etyl 5-(p-tolyl)pent-2-enoat (0,492g, 2,255mmol) trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (10ml) và nước (8ml) và được khử khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó, bổ sung $[Rh(COD)]_2$ (1,112g, 2,255mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 80% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất thô. Chất cặn thô được tinh chế một lần nữa bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng 30% EtOAc trong hexan để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-

tolyl)pentanoat (600mg, 1,094mmol, hiệu suất 48,5%). LC-MS *m/z* 536,03 $(M+H)^+$, 3,22 phút (thời gian lưu).

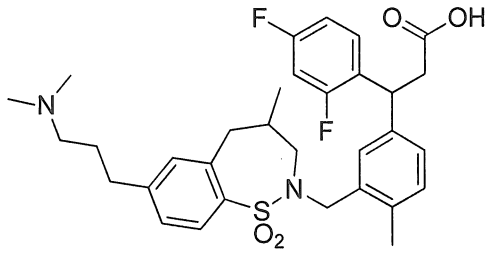
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoic



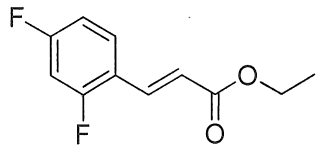
Bổ sung NaOH 10% (20ml, 1,120mmol) vào dung dịch etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoat (600mg, 1,120mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi trong chân không cao, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Chất cặn thô được rửa bằng Et_2O và hexan để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoic (66mg, 0,127mmol, hiệu suất 11,38%). LC-MS *m/z* 508,11 $(M+H)^+$, 2,86 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 186

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

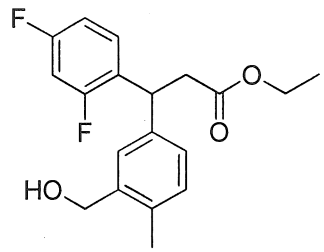


(E)-etyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat



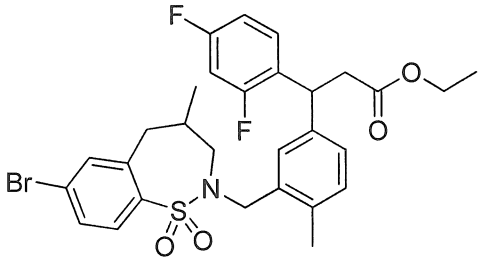
Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (10,56ml, 52,8mmol) vào dung dịch NaH (1,689g, 70,4mmol) trong THF (100ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt 2,4-diflobenzaldehyt (5g, 35,2mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá nước và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi dung môi trong chân không. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được (E)-etyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat (5g, 23,51mmol, hiệu suất 66,8%). LC-MS *m/z* 212,94 $(M+H)^+$, 2,58 phút (thời gian lưu)

Etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



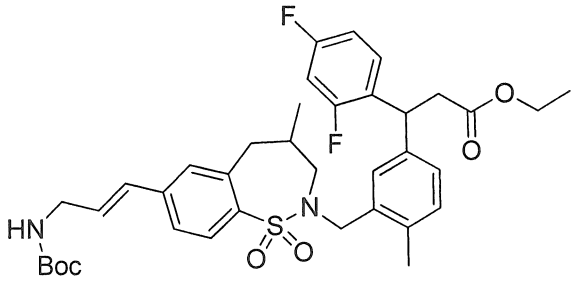
Bổ sung TEA (0,477g, 4,71mmol, 0,657ml) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat (1g, 4,71mmol) và (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (1,169g, 4,71mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (10ml) và nước (8ml) và được khử khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó, bổ sung $Rh_2(OAc)_4$ (2,083g, 4,71mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 15% EtOAc trong hexan để thu được etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1g, 2,96mmol, hiệu suất 62,9%). LC-MS *m/z* 316,94 $(M-OH)^+$ 2,48 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat



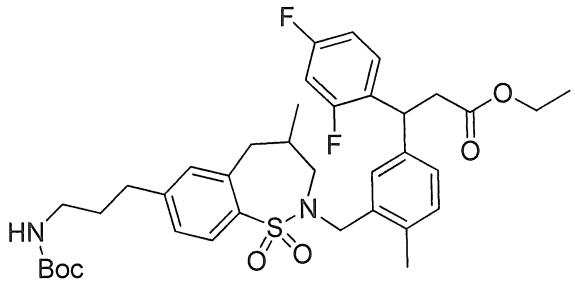
Bổ sung DEAD (0,947ml, 5,98mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1g, 2,99mmol) và etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (800mg, 1,319mmol, hiệu suất 44,1%) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng anhydrous Na_2SO_4, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc: hexan (1:9) dưới dạng hệ dung môi để thu được etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (800mg, 1,319mmol, hiệu suất 44,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (t. 1H), 6,75 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 2,00 (bs, 1H), 1,40 (t, 1H), 1,15 (t, 3H), 0,9 (m, 3H).

(E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat



Dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (100mg, 0,165mmol), tert-butyl allylcarbamat (78mg, 0,495mmol) và tri-o-tolylphosphin (15,05mg, 0,049mmol) và DIPEA (0,115ml, 0,660mmol) trong DMF (2ml) được khử khí bằng argon trong 10 phút. Bổ sung $Pd(OAc)_2$ (7,40mg, 0,033mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng làm lạnh đến RT, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc: hexan (2:8) dưới dạng dung môi. để thu được (E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (50mg, 0,065mmol, hiệu suất 39,7%). LC-MS *m/z* 583 $(M-100)^+$ 4,46 phút (thời gian lưu).

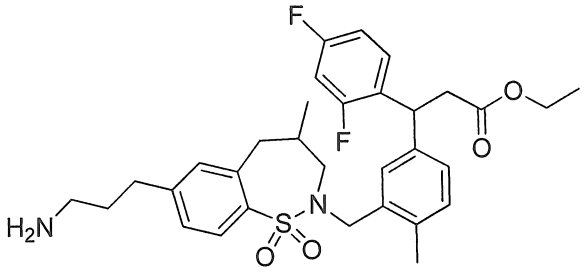
Etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat



Bổ sung Pd/C (30mg, 0,282mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)prop-1-en-1-yl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (700mg, 1,025mmol) trong EtOH (20ml) và khuấy trong môi trường hydro (ballon pressure) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất lọc được cô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng 20% EtOAc trong hexan để thu được etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-

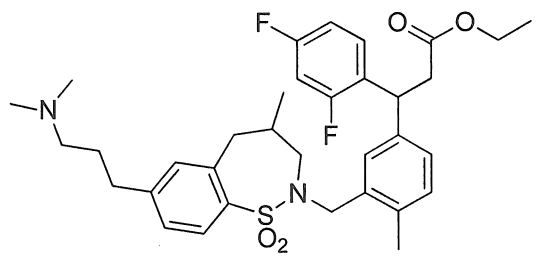
diflophenyl)propanoat (300mg, 0,382mmol, hiệu suất 74,5%). LC-MS *m/z* 584 (M-100)$^+$ 4,36 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat



Bổ sung nhỏ giọt HCl trong 1,4 dioxan (20ml, 0,803mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat (550mg, 0,803mmol) trong 1,4 dioxan (15ml) dưới điều kiện nước đá lạnh và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-diflophenyl)propanoat thô (300mg, 0,251mmol, 31,2%) mà được sử dụng thô cho bước tiếp theo. LC-MS *m/z* 585,24 (M+H)$^+$ 3,61 phút (thời gian lưu).

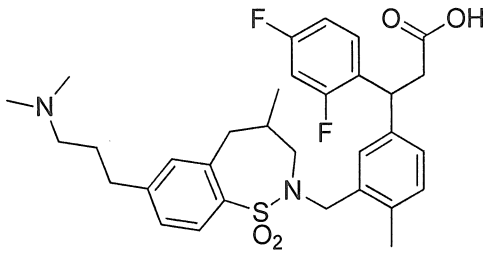
Etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axetaldehyt (22,60mg, 0,513mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (109mg, 0,513mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2,4-

diflophenyl)propanoat (300mg, 0,513mmol) trong DCM (30ml) ở 0°C tiếp theo là bổ sung AcOH (0,029ml, 0,513mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat thô (200mg, 0,240mmol, hiệu suất 46,8%) mà được sử dụng mà không tinh chế. LC-MS *m/z* 613,5 $(M+H)^+$ 2,97 phút (thời gian lưu).

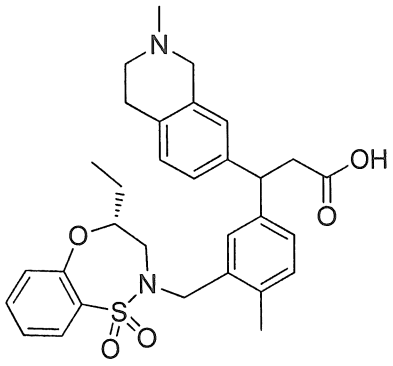
3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic axit



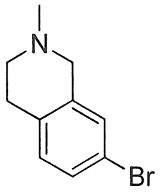
Bổ sung NaOH 10% (25ml, 0,326mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (200mg, 0,326mmol) trong EtOH (25ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng HCl 1N, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH: DCM (2:98). Sản phẩm thu được được rửa bằng Et_2O để thu được axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (56mg, 0,095mmol, hiệu suất 29,1%). LC-MS *m/z* 585,3 $(M+H)^+$ 2,07 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 187

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic

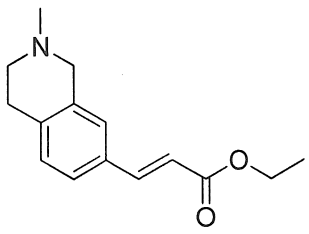


7-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Bổ sung formaldehyt (2ml, 72,6mmol) (37%) vào dung dịch chứa 7-brom-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1g, 4,72mmol) trong axit formic (10ml, 261mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, trung hoà bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 7-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thô (900mg, 3,88mmol, hiệu suất 82%). LC-MS *m/z* 227,9 $(M+H)^+$ 3,63 phút (thời gian lưu).

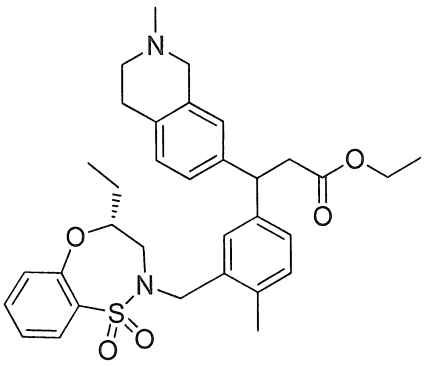
(E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)acrylat



Dung dịch chứa 7-brom-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (900mg, 3,98mmol), etyl acrylat (2,365ml, 3,98mmol), tri-o-tolylphosphin (363mg, 1,194mmol) và DIPEA (2,086ml, 11,94mmol) trong DMF (15ml) được khử khí bằng

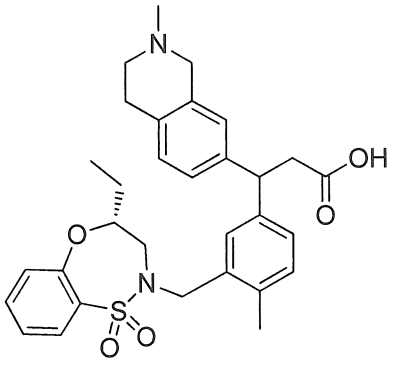
argon trong 10 phút. Sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (179mg, 0,796mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước chiết bằng EtOAc (2 lần). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất cặn thô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột bằng sử dụng 15% EtOAc trong hexan để thu được (E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)acrylat (400mg, 1,489mmol, hiệu suất 37,4%). LC-MS *m/z* 246 $(M+H)^+$ 3,59 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoat



Bổ sung TEA (165mg, 1,631mmol, 0,227ml) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)acrylat (400mg, 1,631mmol) và (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (746mg, 1,631mmol) trong hỗn hợp bao gồm 1,4-dioxan (15ml) và nước (15,00ml) và được khử khí bằng nitơ trong 10 phút, tiếp theo là bổ sung $Rh_2(OAc)_4$ (721mg, 1,631mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước chiết bằng EtOAc (2 lần). Các hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất cặn thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH: DCM (2:98). Sản phẩm thu được được rửa bằng Et_2O để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoat (200mg, 0,347mmol, hiệu suất 21,27%). LC-MS *m/z* 577,8 $(M+H)^+$ 4,07 phút (thời gian lưu).

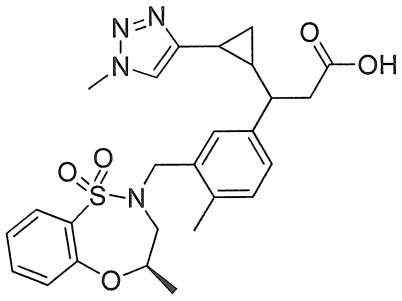
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic



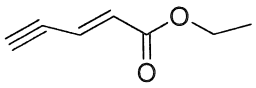
Bổ sung NaOH 10% (35ml, 0,347mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoat (200mg, 0,347mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, làm lạnh đến 0°C, trung hoà bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm trong chân không để thu được chất rắn thô mầu trắng. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH: DCM (2:98). Sản phẩm thu được được rửa bằng Et_2O để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic (69mg, 0,123mmol, hiệu suất 35,5%). LC-MS *m/z* 549,23$(M+H)^+$ 1,90 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 188

Axit 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

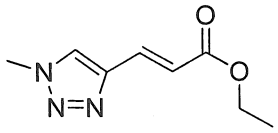


(E)-etyl pent-2-en-4-ynoat



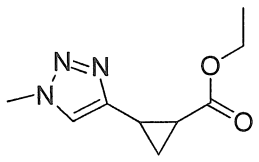
Bổ sung etyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (1243g, 3567mmol), axit benzoic (436g, 3567mmol) và Dess-Martin periodinan (908g, 2140mmol) vào dung dịch chứa prop-2-yn-1-ol (50g, 892mmol) trong DCM (2L) và dimetyl sulfoxit (DMSO) (500ml) và khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Chất cặn thô được pha loãng bằng dung dịch bicacbonat bão hoà và khuấy trong 30 phút. Bổ sung Et_2O (800ml) và dung dịch được lọc. Chất lọc được chiết bằng Et_2O (1000mlX2) rửa bằng dung dịch nước muối (500ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh) sử dụng 3% EtOAc trong hexan để thu được (E)-etyl pent-2-en-4-ynoat (25g, 201mmol, hiệu suất 22,58%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,72 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,32 (d, 1H), 1,30 (t, 3H).

(E)-etyl 3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)acrylat



Bổ sung NaN_3 (13,09g, 201mmol), đồng(I) iodua (0,384g, 2,014mmol) và MeI (12,59ml, 201mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl pent-2-en-4-ynoat (25g, 201mmol) trong nước (200ml) và khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Chất cặn thô được pha loãng bằng dung dịch bicacbonat bão hòa và khuấy trong 30 phút, sau đó bổ sung Et_2O (30ml) và được lọc. Chất lọc được chiết bằng Et_2O (2 x 30ml), rửa bằng dung dịch nước muối (10ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi dung môi. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 25% EtOAc trong hexan để thu được (E)-etyl 3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)acrylat (14g, 74,9mmol, hiệu suất 37,2%). LC-MS *m/z* 182,05 $(M+H)^+$ 1,50 phút (thời gian lưu).

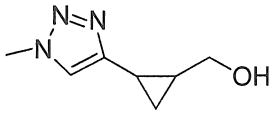
Etyl 2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarboxylat



Bổ sung từng phần nhỏ trimetylsulfoxini iôdua (7,29g, 33,1mmol) vào huyền phù chứa NaH (0,795g, 33,1mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (70ml) ở nhiệt độ

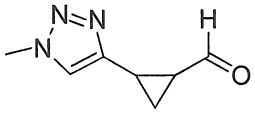
trong phòng trong 30 phút, và duy trì đến khi thu được dung dịch trong. Sau đó,bổ sung nhỏ giọt (Z)-etyl 3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)acrylat (5g, 27,6mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (20ml) ở 0°C và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Chất thô được rót vào nước đá tán vụn và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá lạnh (2 x 100ml), nước muối (50ml), và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh sử dụng 50% EtOAc trong hexan để thu được etyl 2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarboxylat (2g, 10,24mmol, hiệu suất 37,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)

(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)metanol



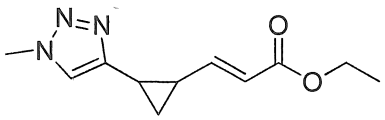
Bổ sung LAH (146mg, 3,84mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarboxylat (500mg, 2,56mmol) trong THF (25ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Na_2SO_4 bão hòa và được lọc qua xelit. Chất lọc được cô để thu được (2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl) MeOH (400mg, 2,041mmol, hiệu suất 80%). LC-MS *m/z* 154 $(M+H)^+$ 1,04 phút (thời gian lưu).

2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarbaldehyt



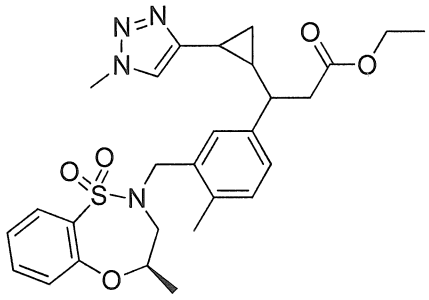
Bổ sung mangan dioxit (681mg, 7,83mmol) vào dung dịch chứa (2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)metanol (400mg, 2,61mmol) trong DCM (30ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất lọc được cô. Chất cặn thô tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH:DCM (2:98). Sản phẩm thu được rửa bằng Et_2O để thu được 2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarbaldehyt (300mg, 1,692mmol, hiệu suất 64,8%). LC-MS *m/z* 152 $(M+H)^+$ 1,74 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)acrylat



Bổ sung trietyl phosphonoaxetat (0,596ml, 2,98mmol) vào dung dịch chứa NaH (95mg, 3,97mmol) trong THF (30ml) ở 0°C và khuấy trong 30 phút và ở 0°C. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt 2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropancarbaldehyt (300mg, 1,985mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH: DCM (2:98). Sản phẩm thu được rửa bằng Et_2O để thu được (E)-etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)acrylat (250mg, 0,938mmol, hiệu suất 47,2%). LC-MS *m/z* 221,9 $(M+H)^+$ 3,07 phút (thời gian lưu).

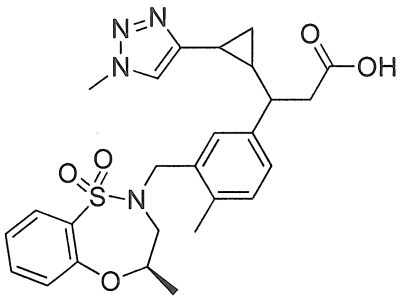
Etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung TEA (343mg, 3,39mmol, 0,472ml) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)acrylat (250mg, 1,130mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (501mg, 1,130mmol) trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (10ml) và nước (8ml) và được khử khí bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bổ sung $[RhCl(cod)]_2$ (49,9mg, 0,113mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước được chiết bằng EtOAc (2 lần), rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng MeOH: DCM (2:98). Sản phẩm thu được rửa bằng Et_2O để thu được etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-

dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (400mg, 0,674mmol, hiệu suất 59,6%). LC-MS *m/z* 538,8 $(M+H)^+$ 3,76 phút (thời gian lưu).

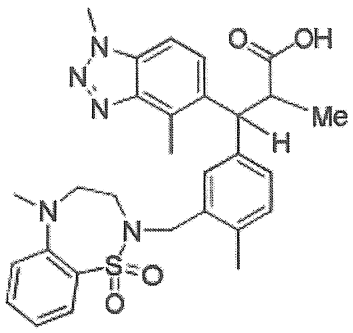
Axit 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



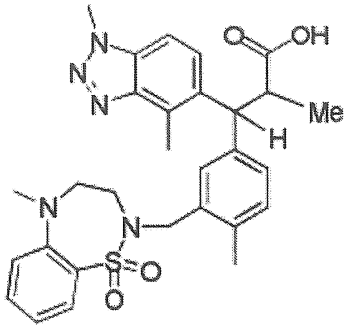
Bổ sung NaOH 10% (10ml, 0,743mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (400mg, 0,743mmol) trong EtOH (30ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, làm lạnh đến 0°C, trung hoà bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm trong chân không để thu được sản phẩm thô. Chất cặn thô tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được axit 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (60mg, 0,116mmol). LC-MS *m/z* 511 $(M+H)^+$ 2,97 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 189

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (chất đồng phân M1) (chất đồng phân N1)

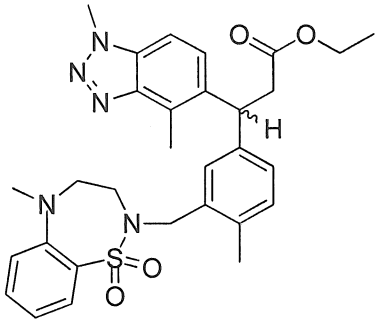


Chất đồng phân M1



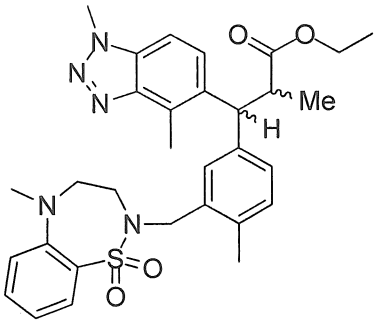
Chất đồng phân N1

2-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1g, 2,72mmol), và 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit (0,693g, 3,27mmol) được hòa tan trong THF (20ml), và sau đó bổ sung tributylphosphin (1,360ml, 5,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 5 phút và sau đó bổ sung ADDP (1,373g, 5,44mmol). Sau đó hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó làm ấm đến 23°C và khuấy trong 2 giờ 30 phút để thu được huyền phù mầu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (120g) sử dụng combiflash companion, rửa giải với tốc độ 85ml/phút chạy gradien 0-70% EtOAc/hexan trong 50 phút. Các phân đoạn được kết hợp với sản phẩm và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu trắng nhờ (927mg, 60,6%). LC-MS *m/z* 562,2 $(M+H)^+$, 1,17 (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



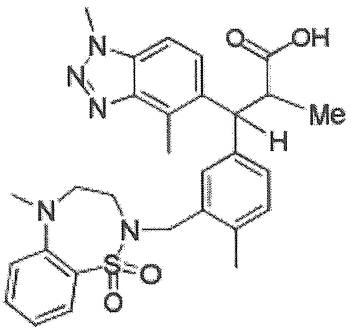
Bổ sung n-BuLi 2M (1,100ml, 2,200mmol) vào dung dịch chứa diisopropylamin (0,381ml, 2,67mmol) trong THF (2ml) được làm lạnh bằng bồn axeton đá khô. Dung dịch trong được khuấy nhiệt độ bồn axeton đá khô trong 10 phút và sau đó được làm ấm trong bồn nước đá và khuấy trong 10 phút để thu được 0,63 M LDA.

Bổ sung nhỏ giọt 2-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (179mg, 0,319mmol hòa tan trong THF (2ml) vào dung dịch chứa 0,63M LDA được làm lạnh bằng bồn axeton đá khô (658 µl, 0,414mmol pha loãng bằng THF (2ml) trong vài phút. Dung dịch rượu vang đỏ được khuấy với axeton đá khô trong 45 phút và bổ sung MeI (100µl, 1,593mmol và mầu đỏ rượu vang chuyển thành mầu vàng nhạt. Phản ứng được giữ dưới Ar, khuấy với axeton đá khô làm lạnh trong 45 phút và LCMS của một phần của dung dịch này biểu thị không có nguyên liệu khởi đầu, hầu hết sản phẩm (m/e = 576) và một lượng rất nhỏ (~ 10% so với sản phẩm mong muốn) được dialkyl hoá (m/z = 590). Chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và nước (25ml). Dung dịch này được chiết một lần nữa bằng EtOAc (25ml) và EtOAc kết hợp được rửa bằng nước NaCl bão hoà (25ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được 182mg etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat dạng bọt mầu nâu.

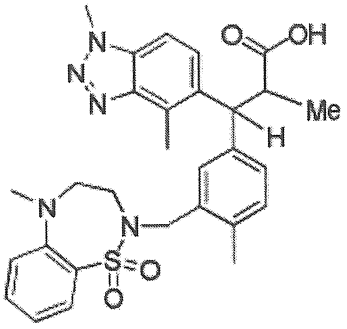
Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_3CN (5ml), được lọc qua acrodisc 0,45µm, và tinh chế trên HPLC Gilson (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 95% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn điểm cực đại chính được gộp lại và cô để thu được bọt mầu trắng. LC-MS *m/z* 576,3 $(M+H)^+$, 1,20

(thời gian lưu) etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (152mg, 0,264mmol, hiệu suất 83%.

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic (chất đồng phân M1) (chất đồng phân N1)



Chất đồng phân M1



Chất đồng phân N1

Bổ sung dung dịch chứa LiOH (126mg, 5,25mmol) (3ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (151mg, 0,262mmol) trong THF (3ml). Bổ sung MeOH (1ml) và thu được dung dịch vẩn đục. Phản ứng ở 50°C trong 6 giờ và 23°C trong 14 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và HCl 1M nước (20ml) và dung dịch này được chiết một lần nữa bằng EtOAc (25ml). EtOAc kết hợp được rửa bằng H_2O (25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml) và làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn mầu trắng. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế trên HPLC Gilson (cột điều chế YMC C18 S-5µm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Điểm cực đại để rửa giải là chất đồng phân phụ 11mg (7,7%). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu) chất đồng phân phi đối ảnh B1. Chất đồng phân thứ hai 98mg (68,2%). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,04 phút (thời gian lưu) chất đồng phân phi đối ảnh B2.

Chất đồng phân chính được xác định là hỗn hợp chứa hai chất đồng phân quang bằng sfc bất đối. Việc tách đồng phân quang điều chế của các thành phần chất đồng

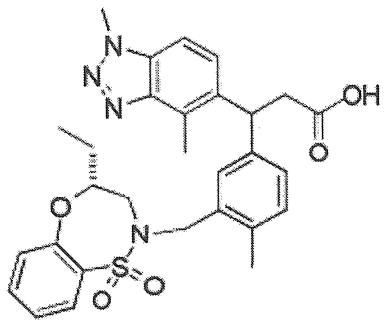
phân chính (98mg) là trên SFC bất đối (Chiralpak IC, 20x150 mm, 5u, 30% MeOH, 50 g/phút, 100bar) và sản phẩm thu được được hòa tan trong DMSO, sau đó pha loãng vào MeOH (1:10). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng Rotorvap để thu được 23mg mỗi chất:

chất đồng phân M1 LC-MS m/z = 548,4 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu)

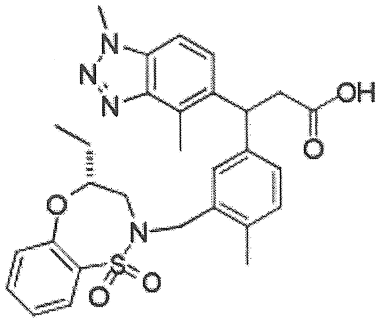
chất đồng phân N1 LC- MS m/z = 548,4 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 190

3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic axit

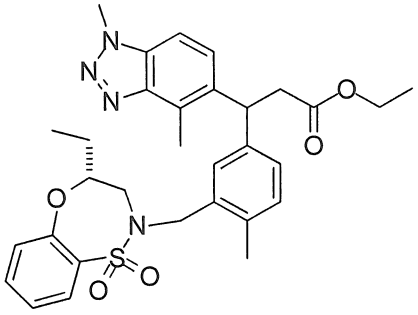


Chất đồng phân M1



Chất đồng phân N1

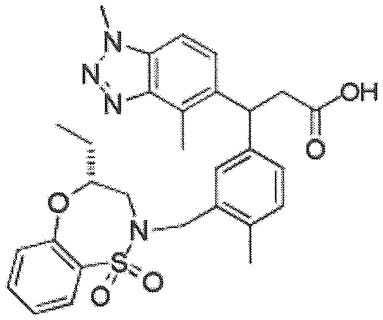
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



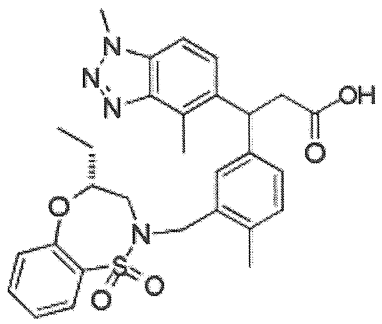
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (2,06g, 5,61mmol), (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,338g, 5,89mmol, và ADDP (2,83g,

11,21mmol được hòa tan trong THF (60ml) và bổ sung tributylphosphin (2,80ml, 11,21mmol). Khuấy trong môi trường khí Argon trong 3 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (80g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 60ml/phút với gradien chạy từ hexan đến 80% EtOAc/hexan trong 26 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (2,59g, 4,49mmol, 80%) LC-MS *m/z* = 577,5 $(M+H)^+$, 1,19 phút (thời gian lưu).

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Chất đồng phân M1



Chất đồng phân N1

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (2,8g, 5,17mmol) được hòa tan trong THF (50ml) và bổ sung dung dịch chứa LiOH (2,79g, 116mmol) được hòa tan trong nước (50,0ml). Bổ sung MeOH (50ml) và hỗn hợp được khuấy 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200ml) và HCl 1M (100ml) và các pha được lắc. Dung dịch này được chiết một lần nữa bằng EtOAc và EtOAc kết hợp được rửa bằng nước (50ml) và nước NaCl bão hoà (50ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic ở dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân có hóa lập thể tuyệt đối chưa biết. Các chất này được tách bằng SFC bất đối (Chiralpak AD, 20x250mm, 5u, 30% MeOH, 50g/phút, 100bar)

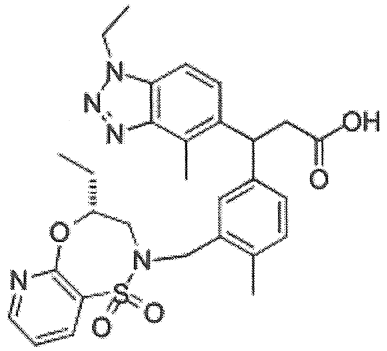
Các phân đoạn mong muốn được gom lại và làm khô bằng RotorVap. Các mẫu khô được chuyển vào bình 20ml định lượng trước với MeOH, và làm khô bằng dòng nitơ ở 45°C.

Chất đồng phân M1 , 1,30g LC-MS *m/z* = 549,3 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu)

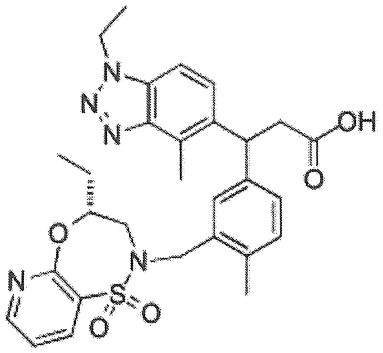
Chất đồng phân N1 , 1,47g LC-MS *m/z* = 549,3 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 191

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) propanoic

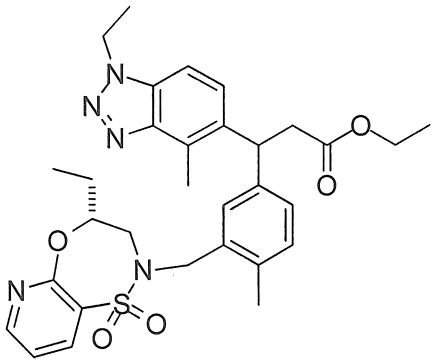


Chất đồng phân M1



Chất đồng phân N1

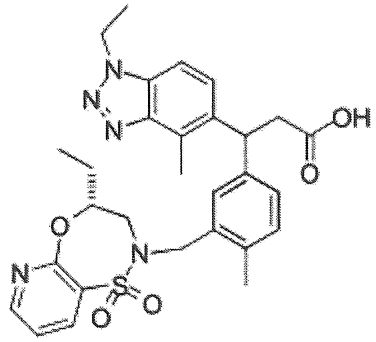
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



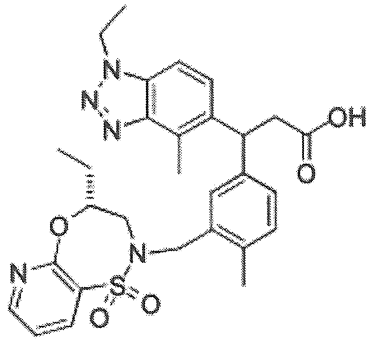
Etyl 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1,5g, 3,93mmol, (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-

b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,942g, 4,13mmol, và ADDP (1,984g, 7,86mmol được hòa tan trong THF (42ml) và bổ sung tributylphosphin (1,964ml, 7,86mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, loại bỏ dung môi trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (120g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 85ml/phút với gradien chạy từ hexan đến EtOAc trong 30 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (2,3g, 3,89mmol, hiệu suất 99%) LC-MS m/z = 592,4 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl) propanoic



Chất đồng phân M1



Chất đồng phân N1

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (2,3g, 3,89mmol) được hòa tan trong THF (30ml) và bổ sung dung dịch chứa LiOH (1,862g, 78mmol) được hòa tan trong nước (30,0ml). Bổ sung MeOH (50ml) đủ để tạo thành dung dịch đục và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dễ bay hơi trong chân không và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và nước (40ml) và các pha được lắc. Loại bỏ chất chiết pha bazơ và dung dịch này được kết hợp với HCl 6M (20ml, 120mmol) được chiết một lần nữa bằng EtOAc (75ml) và EtOAc pha axit được làm khô ($MgSO_4$) và cô để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (1,84g, 3,26mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,95 phút (thời gian lưu).

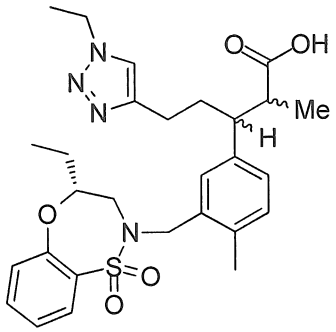
Mẫu được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn. (Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; 30% MeOH; 50g/phút; 100bar) để thu được 2 chất đồng phân tinh khiết.

Chất đồng phân M1. LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

Chất đồng phân N1 LC-MS *m/z* = 564,2 $(M+H)^+$, 0,97 phút (thời gian lưu).

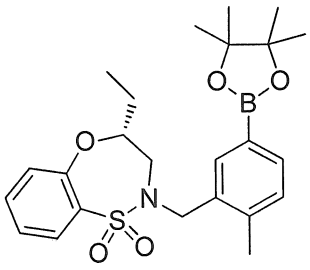
Ví dụ 192

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic



Chất đồng phân M1, chất đồng phân N1, chất đồng phân P1, chất đồng phân Q1

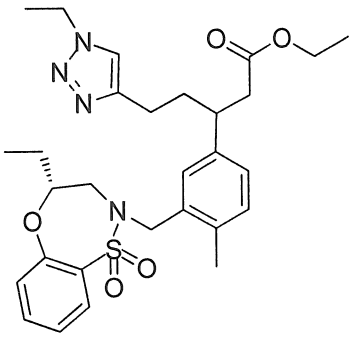
(R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung DEAD (6,27ml, 39,6mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (9g, 39,6mmol), (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (9,83g, 39,6mmol) và triphenylphosphin (10,39g, 39,6mmol) trong THF (100ml) khuấy trong môi trường

nitơ ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 2 giờ và sau đó pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng EtOAc (200mlX2) rửa bằng dung dịch nước muối (100ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và bay hơi dung môi trong chân không. Chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh (mạng silica gel 100-200) sử dụng 15% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn thu được được cô để thu được (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (5g, 10,39mmol, hiệu suất 26,2%) ở dạng chất rắn mầu trắng. ^{1}H NMR: (CDCl3) δ 7,9 (d,1), 7,7 (d,1), 7,5 (m,2), 7,2 (m,3), 4,65 (d,1), 4,05 (m,1), 3,8 (d,1) 3,7 (m,1) 2,95 (d,1),2,4 (s,3) 1,7 (m,1), 1,5 (m,1), 1,3 (s, 12), 1,05 (t, 3).

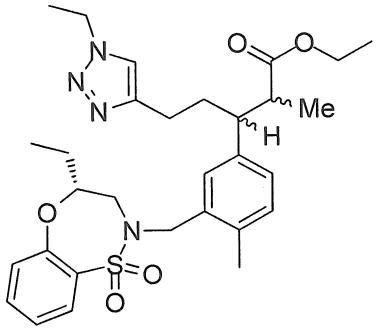
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,431ml, 3,09mmol) vào huyền phù chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (230mg, 1,030mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (565mg, 1,236mmol), và [RhCl(cod)]2 (50,8mg, 0,103mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế trên cột silica (40g) với Combiflash Companion, rửa giải với tốc độ 35ml/phút với gradien chạy từ 10% EtOAc/hexan đến 100% EtOAc/hexan trong 35 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (481mg, 0,867mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* = 555,2 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu).

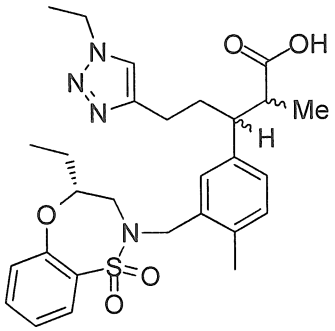
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat



Bổ sung n-BuLi 2M (1,1ml, 2,2mmol) vào dung dịch chứa diisopropylamin (0,381ml, 2,67mmol) trong THF (2ml) được làm lạnh bằng bồn axeton đá khô. Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ bồn axeton đá khô trong 10 phút và sau đó được làm ấm trong bồn nước đá và khuấy trong 10 phút để thu được (1,1 +,381+2 = 3,48ml 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) 0,63 M LDA.

Bổ sung 0,63M LDA (179 µl, 0,113mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (50mg, 0,090mmol) được làm lạnh bằng axeton đá khô trong THF (1ml). Dung dịch mầu vàng được khuấy với axeton đá khô làm lạnh trong 30 phút và sau đó bồn axeton đá khô được thay thế bằng bồn CH_3CN đá khô (~ -40 C) và dung dịch mầu vàng được khuấy trong 20 phút mà sau đó bổ sung một phần MeI (113µl, 1,803mmol) và dung dịch mầu vàng được làm nóng đến 23°C và khuấy 45 phút và hỗn hợp được cô trong chân không. Chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và được rửa bằng nước (2 x 25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được 103mg bọt mầu nâu. Sản phẩm thô được định lượng bằng LCMS chỉ ra etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân phi đối ảnh LC-MS *m/z* = 569 $(M+H)^+$, 1,19 và 1,21 phút (thời gian lưu).

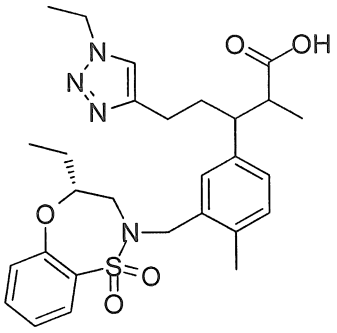
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic



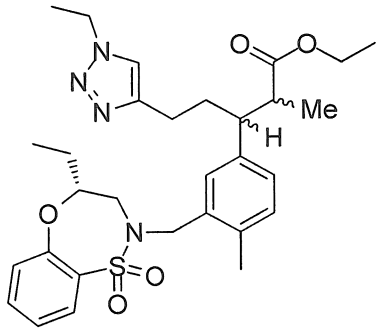
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat (21mg, 0,037mmol) được hòa tan trong THF (0,500ml) và bổ sung LiOH (17,69mg, 0,738mmol) được hòa tan trong nước (0,5ml). Bổ sung MeOH (1,25ml) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong lò vi sóng Biotage ở chế độ cao trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và chia giữa DCM (25ml) và nước (25ml) (pH >12). Dung dịch này được tách và tách lớp lại bằng EtOAc (50ml) và axit hóa đến độ pH <2. Các pha được tách. Dung dịch đã được axit hóa được chiết một lần nữa bằng EtOAc (25ml) và chất chiết pha axit kết hợp được cô để thu được axit 8,6mg 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic dưới dạng bọt mầu trắng. LCMS tốt đối với hỗn hợp chứa chất đồng phân phi đối ảnh lớn mong muốn (~ 85%) và chất đồng phân phi đối ảnh phụ (~ 15%) LC-MS m/z = 541 $(M+H)^+$, 1,01 và 1,04 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 193

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic



Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat



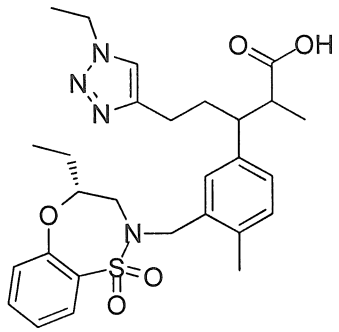
Bổ sung n-BuLi 2M (1,1ml, 2,2mmol) vào dung dịch diisopropylamin (0,381ml, 2,67mmol) trong THF (2ml) được làm lạnh trong bồn nước đá khô axeton. Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ bồn nước đá khô axeton trong 10 phút và sau đó được làm ấm trong bồn nước đá và khuấy trong 10 phút để thu được (1,1 +,381+2 = 3,48ml 2,2/3,48 = 0,63 M LDA) 0,63 M LDA.

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (100mg, 0,180mmol) được hòa tan trong THF (1ml) và được làm lạnh trong bồn nước đá axeton khô trong 10 phút và sau đó bổ sung 0,63 M trong THF LDA (372 µl, 0,234mmol) và dung dịch mầu nâu được khuấy ở -78 trong 30 phút được làm ấm đến ~ -40 (bồn nước đá CH_3CN khô), khuấy trong 10 phút và sau đó bổ sung metyl iodua (225 µl, 3,61mmol). Phản ứng được làm nóng đến 23°C và sau đó

hỗn hợp được cô và chất cặn được pha loãng bằng EtOAc (75ml) và được rửa bằng nước (2 x 25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô để thu được 103mg bọt mầu nâu. Sản phẩm thô được đánh giá bằng LCMS biểu thị sản phẩm được monometyl hóa ở dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân m/z = 569, Rf = 1,19 và 1,21.

Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_3CN (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế trên HPLC Gilson (cột điều chế YMC C18 S-5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 20% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 85% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được chọn dựa trên LCMS của các phân đoạn và được gộp lại và cô trong chân không để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat (41mg, 0,072mmol, hiệu suất 40,0%). LC-MS *m/z* = 569 $(M+H)^+$, 1,16 và 1,19 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic

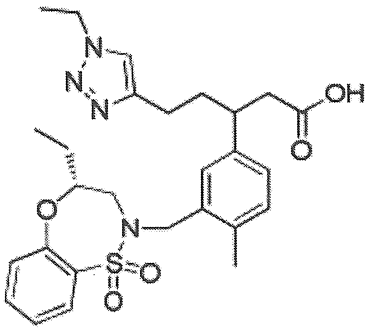


Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat (38,1mg, 0,067mmol) được hòa tan trong THF (1,0ml) và bổ sung dung dịch chứa LiOH (32,1mg, 1,340mmol) trong nước (1,000ml). Bổ sung MeOH (0,5ml) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở chế độ cao ở 100°C trong 30 phút. Được làm lạnh và hỗn hợp được pha loãng bằng nước (~ 10ml) và EtOAc (~ 20ml) và các pha các pha được lắc cùng nhau (nước là ~ pH 10, giấy pH) và được tách. Nước được axit hóa bằng HCL 1M nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 40ml). Các chất chiết pha axit kết hợp được rửa bằng nước và sau đó nước NaCl bão hoà (mỗi lần ~ 20ml), làm khô (Na_2SO_4)

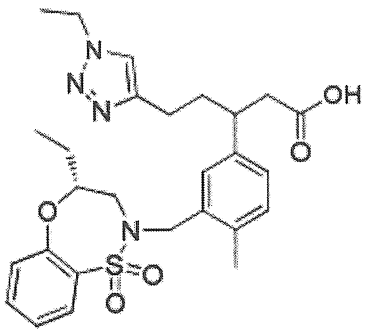
và cô để thu được 38mg sản phẩm. Sản phẩm thô được hòa tan trong CH_3CN (4ml), được lọc qua acrodisc 0,45mm, và tinh chế trên HPLC Gilson (Cột điều chế YMC C18 S-5 mm/12nM 50 x 20mm), rửa giải với tốc độ 20ml/phút với gradien tuyến tính chạy từ 10% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) đến 90% CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) trong 10 phút. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại dựa trên phân tích LCMS của tất cả các phân đoạn một cách riêng biệt và sau đó pooling các phân đoạn này từ điểm cực đại với > 90% m/z = 541 điểm cực đại. Các phần kết hợp được cô trong chân không để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic (12mg, 0,022mmol, hiệu suất 33,1%) LC-MS *m/z* = 542,4 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu). Phân tích sfc cho thấy sản phẩm là hỗn hợp chứa hai chất đồng phân có thể đoán là có hóa lập thể tương đối giống nhau ở C-2 và C-3 pentanoat nhưng có hóa lập thể tuyệt đối ngược nhau ở các nguyên tử này.

Ví dụ 194

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (chất đồng phân M1) và axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (chất đồng phân N1)

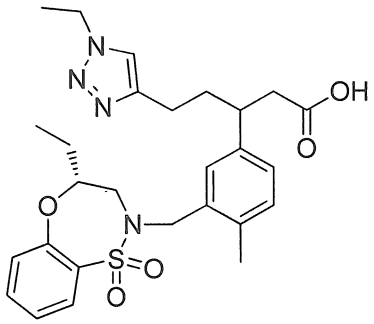


Chất đồng phân M1



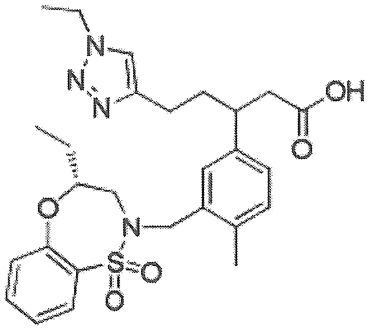
Chất đồng phân N1

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

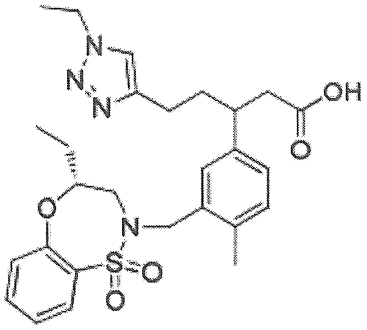


60mg etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoat được hòa tan trong MeOH (2ml). Bổ sung LiOH 2M (3,09ml, 6,18mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Hầu hết dung môi được loại bỏ ở áp suất giảm và mẫu được tinh chế qua phép sắc ký pha đảo (Sunfire C18, 19x100mm, 5u; pha động A = Nước+0,1% TFA:Pha động B = MeCN +0,1% TFA; 18ml/phút; 35%B đến 65% B trong 10 phút) để thu được 62mg hỗn hợp chứa các chất đồng phân axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic .

Axit (R)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (chất đồng phân M1) và axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (chất đồng phân N1)



Chất đồng phân M1



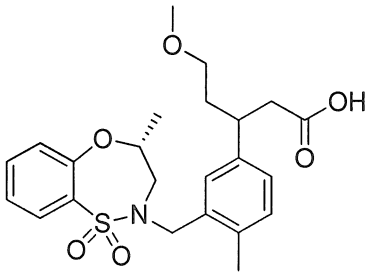
Chất đồng phân N1

62mg hỗn hợp gồm các chất đồng phân axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro- 2Hbenzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic được tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (Chiralpak AD, 20x250mm, 5µ; 20% EtOH; 50g/phút; 100bar) để thu được:

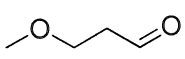
chất đồng phân M1 (15mg) axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic LC-MS *m/z* 527,4 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu). chất đồng phân N1 (15mg) axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic LC-MS *m/z* 527,4 $(M+H)^+$, 1,02 (thời gian lưu).

Ví dụ 195

Axit 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



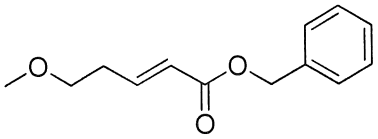
3-metoxypropanal



Bổ sung nhỏ giọt 3-metoxypropan-1-ol (0,796ml, 8,32mmol) vào dung dịch chứa Dess-Martin Periodinan (4,24g, 9,99mmol) trong DCM (10ml) ở 0°C. Phản ứng

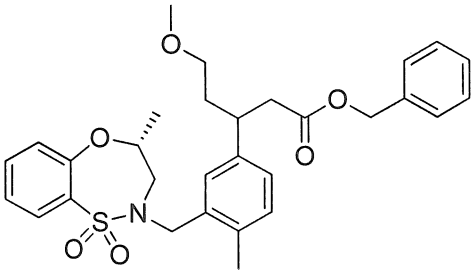
được làm ấm đến RT và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng DCM (100ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa chứa Na_2SO_4. Các pha được lắc và tách và lớp nước được chiết một lần nữa bằng DCM (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml) và nước NaCl bão hoà (25ml), làm khô (Na_2SO_4) và được lọc. Dung dịch không được cô do đặc tính dễ bay hơi của 3-metoxypropanal và được đưa vào bước tiếp theo mà không cần thao tác thêm.

(E)-benzyl 5-metoxypent-2-enoat



3-metoxypropanal (0,7g, 7,95mmol) trong DCM) (150ml) được kết hợp với benzyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (3,59g, 8,74mmol) và hỗn hợp được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (20ml) và được rửa bằng nước (2 x 10ml) và nước NaCl bão hoà (15ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (E)-benzyl 5-metoxypent-2-enoat (340mg, 1,513mmol, hiệu suất 19,04%) dạng dầu trong. LC-MS m/z 221,0 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu).

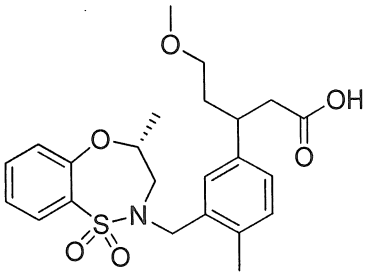
Benzyl 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,323ml, 2,315mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,043g, 0,086mmol) vào dung dịch chứa (E)-benzyl 5-metoxypent-2-enoat (,34g, 1,544mmol) và (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,719g, 1,621mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong

chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được benzyl 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (542mg, 0,948mmol, hiệu suất 61,4%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 538,3 $(M+H)^+$, 1,30 phút (thời gian lưu).

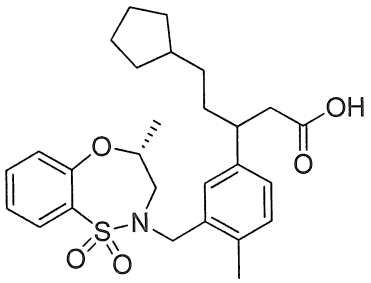
Axit 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



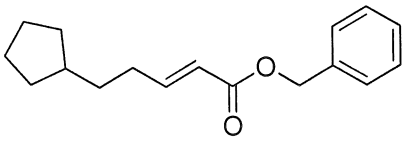
Bổ sung cẩn thận Pd/C (0,025g, 0,024mmol) vào dung dịch được khuấy chứa benzyl 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,255g, 0,474mmol trong MeOH (10ml). Sau đó bình thót cổ được lắp vào bộ điều hợp 3 cổng và khí cầu hydro. Bình được rửa (3 lần) bằng cách hút chân không và xả hydro. Tiếp đó bộ điều hợp được lắp vào khí cầu hydro thứ hai và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các khí cầu và phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục là axit 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic (152mg, 0,340mmol, hiệu suất 71,6%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 448,2 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 196

Axit 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

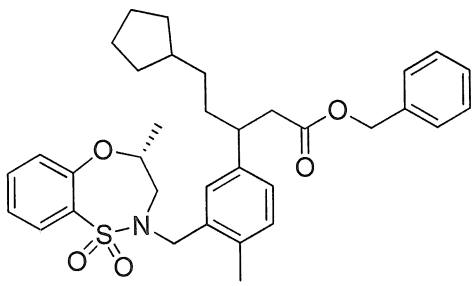


(E)-Benzyl 5-xyclopentylpent-2-enoat



Kết hợp 3-xyclopentylpropan-1-ol (0,5g, 3,90mmol) trong DCM (50ml) với periodinan Dess-Martin (1,985g, 4,68mmol) và hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Ngay khi aldehyt được tạo thành, bổ sung benzyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (1,761g, 4,29mmol) và gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (20ml) và được rửa bằng nước (2 x 10ml) và nước NaCl bão hoà (15ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (E)-benzyl 5-xyclopentylpent-2-enoat (444mg, 1,358mmol, hiệu suất 34,8%) dạng dầu không mầu.

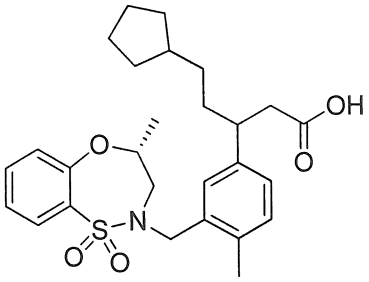
Benzyl 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,340ml, 2,436mmol), (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,721g, 1,626mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,045g, 0,091mmol) vào dung dịch chứa (E)-benzyl 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acrylat (,40g, 1,624mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được

lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được benzyl 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (851mg, 0,783mmol, hiệu suất 50,6%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 576,3 $(M+H)^+$, 1,59 phút (thời gian lưu).

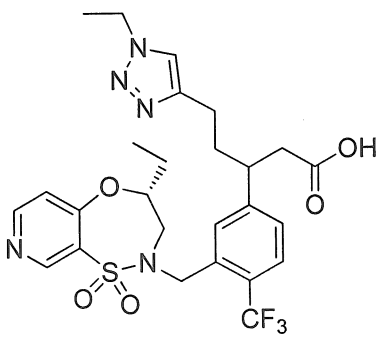
Axit 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



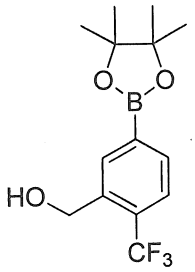
Bổ sung cẩn thận Pd/C (0,036g, 0,034mmol) vào dung dịch được khuấy chứa benzyl 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (0,39g, 0,677mmol) trong EtOAc (20ml). Sau đó bình thót cổ được lắp bộ điều hợp 3 cổng và khí cầu hydro. Bình được rửa (3 lần) bằng cách hút chân không và xả hydro. Phản ứng sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó loại bỏ khí cầu và phản ứng được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được axit 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 486,4 $(M+H)^+$, 1,37 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 197

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

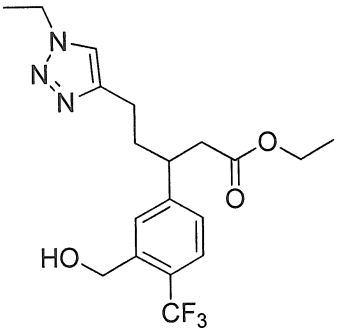


(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl) MeOH



Bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,040g, 4,09mmol) và kali axetat (1,004g, 10,23mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,870g, 3,41mmol) trong 1,4-dioxan (13ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được khử khí bằng nitơ trong 5 phút và sau đó bổ sung $PdCl_2$(dppf) với DCM (0,167g, 0,205mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trên lò phản ứng vi sóng Biotage ở 150°C trong 20 phút. Sau 20 phút phản ứng thành mầu đen. Phản ứng được lọc qua tấm xelit, cô và hòa tan lại trong EtOAc (50ml). Phản ứng được rửa bằng nước (4x 20ml), nước muối (20ml) và làm khô bằng $MgSO_4$. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (800mg, 2,383mmol, hiệu suất 69,9%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-

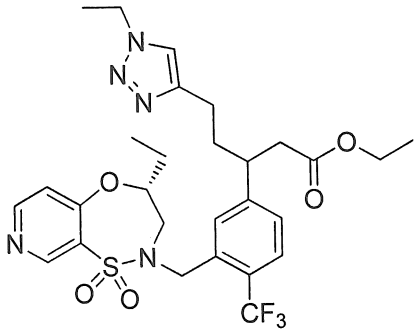


(triflometyl)phenyl)pentanoat

Bổ sung Et_3N (0,264ml, 1,895mmol) (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (401mg, 1,326mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (34,9mg, 0,071mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (282mg, 1,263mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với DCM và MeOH để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-

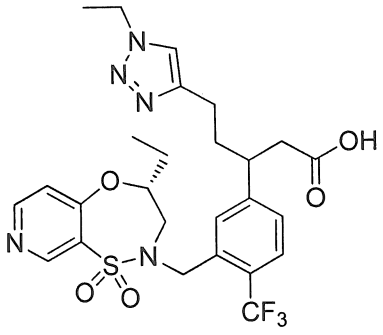
(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (314mg, 0,377mmol, hiệu suất 29,9%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (40,5mg, 0,200mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (80mg, 0,100mmol) (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (24,00mg, 0,105mmol) và ADDP (50,5mg, 0,200mmol) trong THF khô (3ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ nữa và hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan lại trong một lượng MeOH tối thiểu và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (50mg, 0,063mmol, hiệu suất 63,1%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 610,2 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

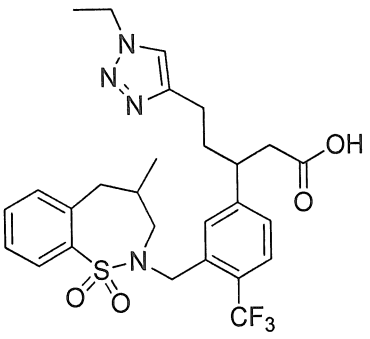


Bổ sung LiOH (11,78mg, 0,492mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-

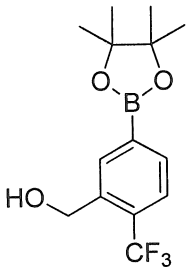
yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (30mg, 0,049mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng tiếp tục qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hòa) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (26mg, 0,045mmol, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 582,2 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 198

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoic



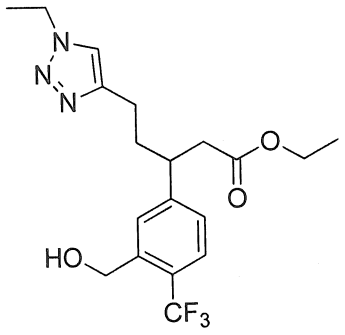
(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl) MeOH



Bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,040g, 4,09mmol) và kali axetat (1,004g, 10,23mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,870g, 3,41mmol) trong 1,4-Dioxan (13ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được khử khí bằng nitơ trong 5 phút và sau đó bổ sung $PdCl_2$(dppf) với DCM (0,167g, 0,205mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trên lò phản ứng vi sóng Biotage ở 150°C trong 20 phút. Phản ứng được lọc qua tấm xelit, cô và hòa tan lại trong EtOAc

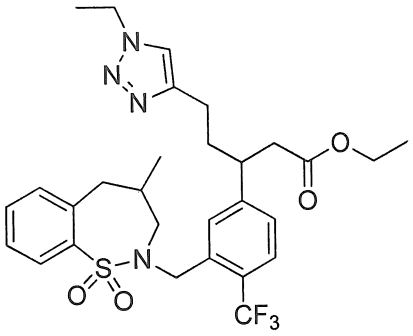
(50ml). Phản ứng được rửa bằng nước (4x 20ml), nước muối (20ml) và làm khô bằng Mg_2SO_4. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (800mg, 2,383mmol, hiệu suất 69,9%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl) phenyl)pentanoat



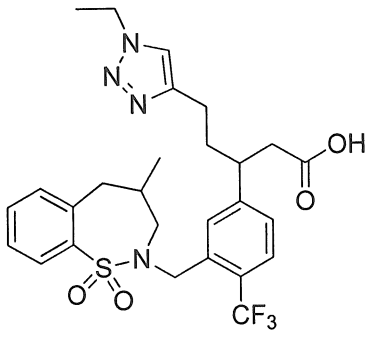
Bổ sung Et_3N (0,264ml, 1,895mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (401mg, 1,326mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (34,9mg, 0,071mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (282mg, 1,263mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với DCM và MeOH để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (314mg, 0,377mmol, hiệu suất 29,9%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (40,5mg, 0,200mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (80mg, 0,100mmol), 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (22,22mg, 0,105mmol) và ADDP (50,5mg, 0,200mmol) trong THF khô (3ml). Sau 15 phút, phản ứng trở thành vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa và hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan lại trong một lượng rất nhỏ MeOH và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (32mg, 0,047mmol, hiệu suất 46,9%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 593,2 $(M+H)^+$, 1,25 phút (thời gian lưu).

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoic

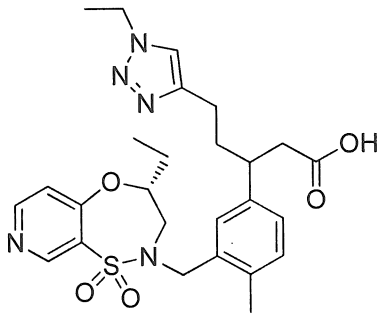


Bổ sung LiOH (10,10mg, 0,422mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (25mg, 0,042mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng nó tiếp tục được

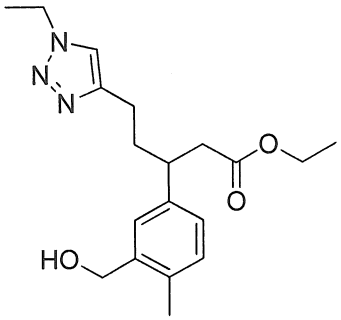
qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoic (15mg, 0,027mmol, hiệu suất 63,0%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 565,4 $(M+H)^+$, 1,11 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 199

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



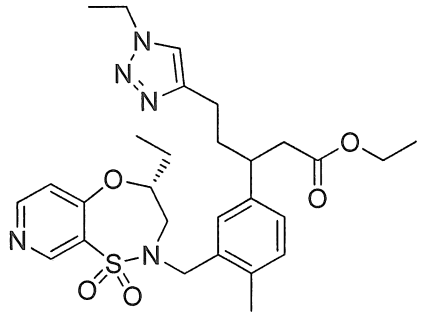
Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,655ml, 4,70mmol), (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (817mg, 3,29mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (87mg, 0,176mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (700mg, 3,14mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với DCM và MeOH để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-

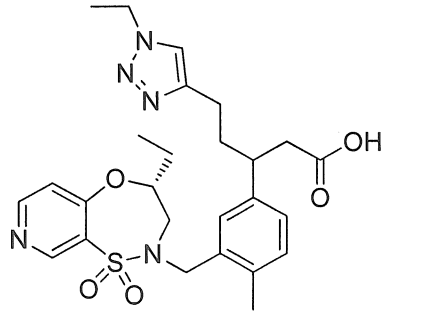
(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (720mg, 2,084mmol, hiệu suất 66,5%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 346,1 $(M+H)^+$, 0,83 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (259mg, 1,278mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (80mg, 0,213mmol), (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (51,1mg, 0,224mmol) và ADDP (323mg, 1,278mmol) trong THF khô (5ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ nữa và hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan lại trong một lượng tối thiểu MeOH và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (110mg, 0,143mmol, hiệu suất 66,9%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 556,2 $(M+H)^+$, 1,04 phút (thời gian lưu).

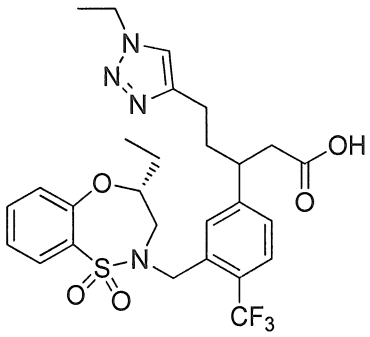
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



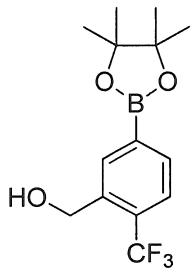
Bổ sung LiOH (43,1mg, 1,800mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (100mg, 0,180mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng nó tiếp tục được qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (54,1mg, 0,103mmol, hiệu suất 57,0%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 528,3 $(M+H)^+$, 0,87 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 200

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



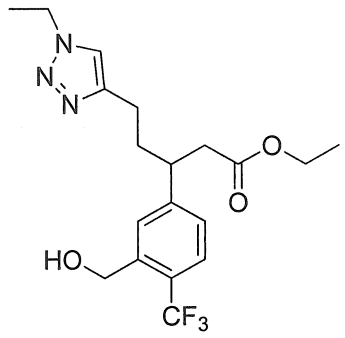
(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol



Bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,040g, 4,09mmol) và kali axetat (1,004g, 10,23mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-(triflometyl)phenyl)metanol (0,870g, 3,41mmol) trong 1,4-dioxan (13ml) trong bình phản ứng vi sóng 20ml. Dung dịch được khử khí bằng nitơ trong 5 phút và sau đó bổ sung $PdCl_2$(dppf) với DCM (0,167g,

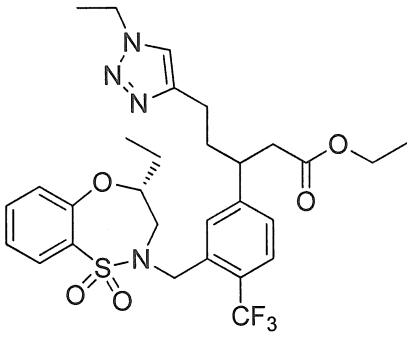
0,205mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trên lò phản ứng vi sóng Biotage ở 150°C trong 20 phút. Sau 20 phút phản ứng trở thành mầu đen. Phản ứng được lọc qua tấm xelit, cô và hòa tan lại trong EtOAc (50ml). Phản ứng được rửa bằng nước (4x 20ml), nước muối (20ml) và làm khô bằng Mg_2SO_4. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (800mg, 2,383mmol, hiệu suất 69,9%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 303,1 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl) phenyl)pentanoat



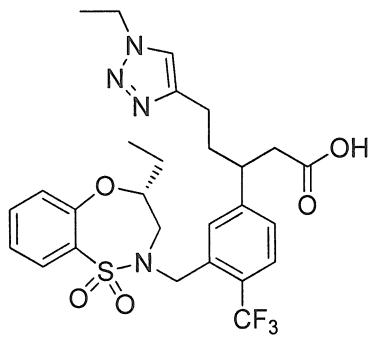
Bổ sung Et_3N (0,264ml, 1,895mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)metanol (401mg, 1,326mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (34,9mg, 0,071mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (282mg, 1,263mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với DCM và MeOH để thu được etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (314mg, 0,377mmol, hiệu suất 29,9%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 400,1 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,148ml, 0,601mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)phenyl)pentanoat (80mg, 0,100mmol), (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (23,90mg, 0,105mmol) và ADDP (152mg, 0,601mmol) trong THF khô (3ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và hòa tan lại trong một lượng tối thiểu MeOH và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O để tinh chế để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (60mg, 0,078mmol, hiệu suất 78%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 609,3 $(M+H)^+$, 1,26 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

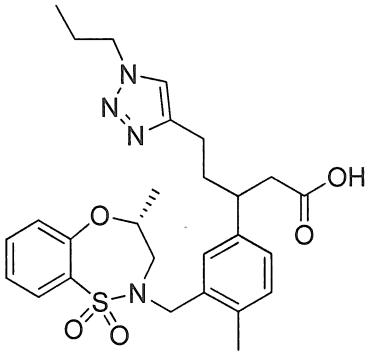


Bổ sung LiOH (15,54mg, 0,649mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-

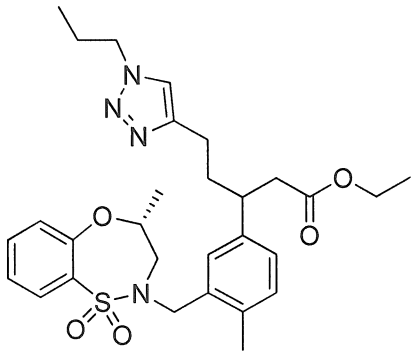
yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (50mg, 0,065mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng nó tiếp tục được qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (26mg, 0,045mmol, hiệu suất 69,0%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 581,3 $(M+H)^+$, 1,08 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 201

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

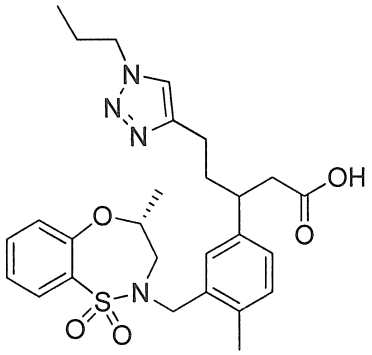


Etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,132ml, 0,948mmol), (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (294mg, 0,664mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,45mg, 0,035mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (150mg, 0,632mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (136mg, 0,245mmol, hiệu suất 38,8%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 555,4 $(M+H)^+$, 1,16 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

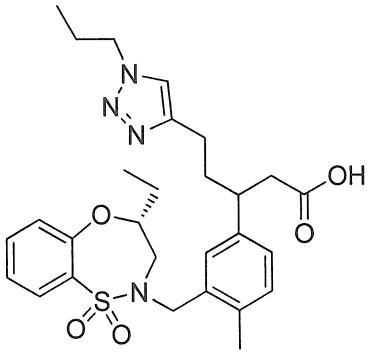


Bổ sung LiOH (60,0mg, 2,506mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (139mg, 0,251mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng nó tiếp tục được qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (60mg, 0,111mmol, hiệu

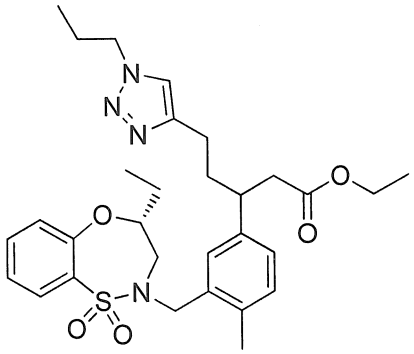
suất 44,1%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 527,2 $(M+H)^+$, 1,17 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 202

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5] oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



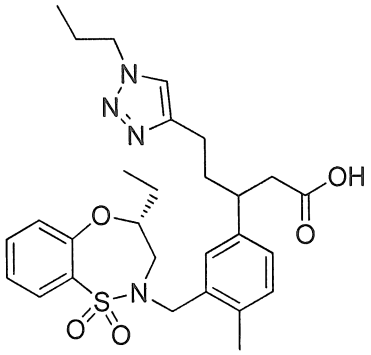
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,132ml, 0,948mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (304mg, 0,664mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,45mg, 0,035mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (150mg, 0,632mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (290mg, 0,474mmol, hiệu suất 75%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,24 phút (thời gian lưu).

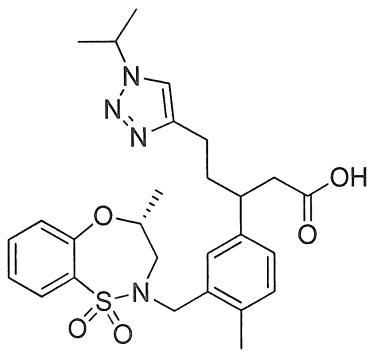
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



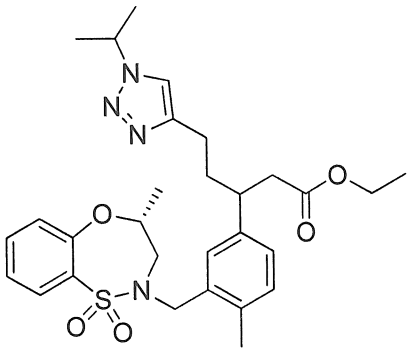
Bổ sung LiOH (122mg, 5,10mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (290mg, 0,510mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng gần như hoàn thành sau 5 giờ nhưng nó tiếp tục được qua đêm để đảm bảo hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (85mg, 0,157mmol, hiệu suất 30,8%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,19 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 203

Axit 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic

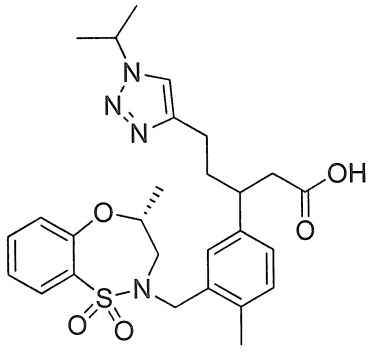


Etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,132ml, 0,948mmol), (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (294mg, 0,664mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,45mg, 0,035mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (150mg, 0,632mmol) và trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (2,000ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (249mg, 0,395mmol, hiệu suất 62,5%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 555,2 $(M+H)^+$, 1,18 phút (thời gian lưu).

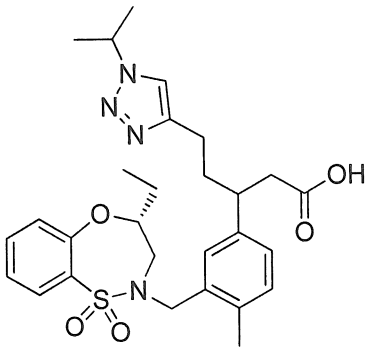
Axit 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic



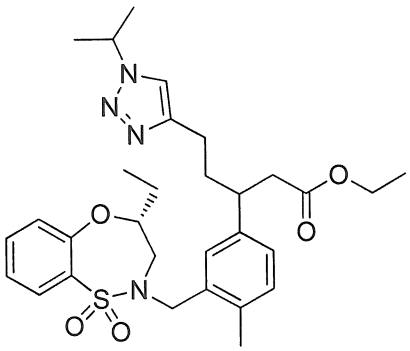
Bổ sung LiOH (106mg, 4,42mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoat (245mg, 0,442mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic (150mg, 0,285mmol, hiệu suất 64,5%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 527,2 $(M+H)^+$, 1,01 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 204

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5] oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

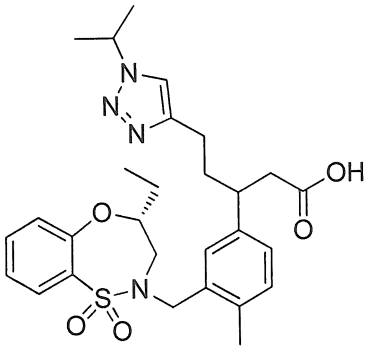


Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,132ml, 0,948mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (304mg, 0,664mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (17,45mg, 0,035mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (150mg, 0,632mmol) và trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (2,000ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất cặn được được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (225mg, 0,380mmol, hiệu suất 60,1%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,23phút (thời gian lưu).

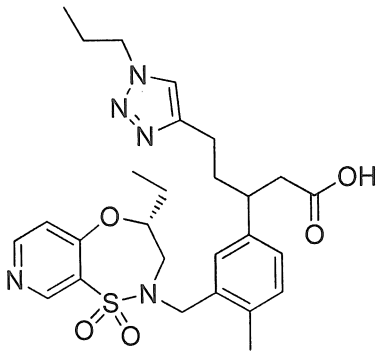
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



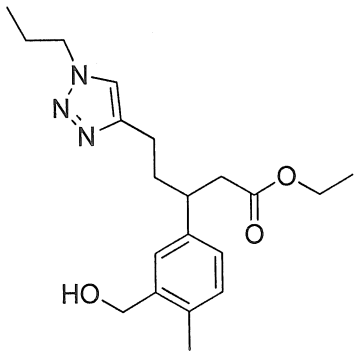
Bổ sung LiOH (95mg, 3,96mmol) và nước (3,00ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (225mg, 0,396mmol) trong THF (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (125mg, 0,231mmol, hiệu suất 58,4%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 205

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

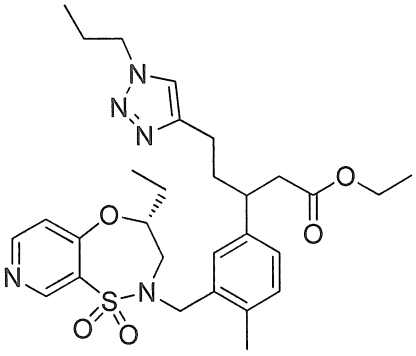


Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



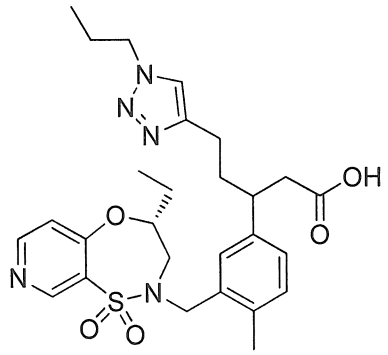
Bổ sung Et_3N (0,176ml, 1,264mmol) (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (220mg, 0,885mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (23,27mg, 0,047mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (200mg, 0,843mmol) và trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (200mg, 0,406mmol, hiệu suất 48,2%) dạng dầu không mầu. LC-MS m/z 360,2 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,247ml, 1,001mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (120mg, 0,167mmol) (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (40,0mg, 0,175mmol) và ADDP (253mg, 1,001mmol) trong THF khô (3ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (75mg, 0,104mmol, hiệu suất 62,3%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 570,4 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

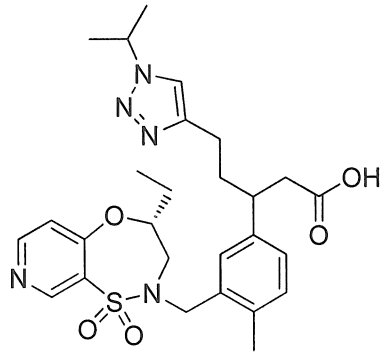


Bổ sung LiOH (7,31mg, 0,305mmol) và nước (2ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (58mg, 0,102mmol) trong THF (2,000ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

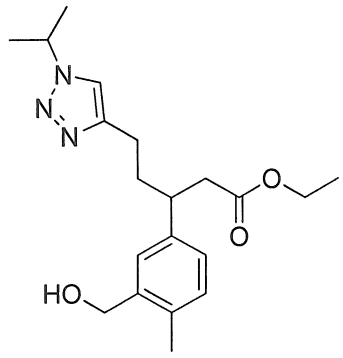
phòng trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic axit (28mg, 0,052mmol, hiệu suất 50,8%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 542,2 $(M+H)^+$, 0,95 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 206

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



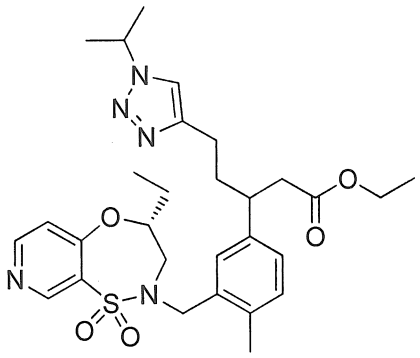
Etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (128mg, 1,264mmol) (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (220mg, 0,885mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (23,27mg, 0,047mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (200mg, 0,843mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (6,67ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh

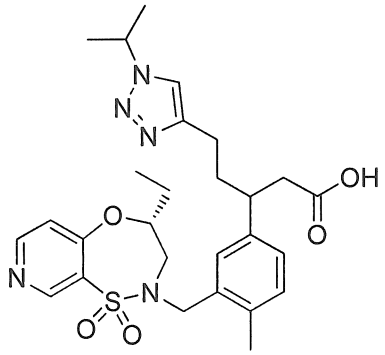
và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (195mg, 0,505mmol, hiệu suất 59,9%) ở dạng dầu mầu vàng. LC-MS m/z 360,1 $(M+H)^+$, 0,86 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat



Bổ sung tributylphosphin (0,522ml, 2,114mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (190mg, 0,529mmol) (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (127mg, 0,555mmol) và ADDP (533mg, 2,114mmol) trong THF khô (5ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) for purification để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 570,3 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

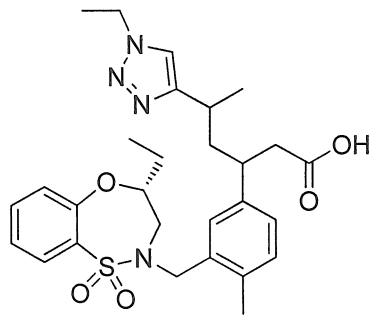
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



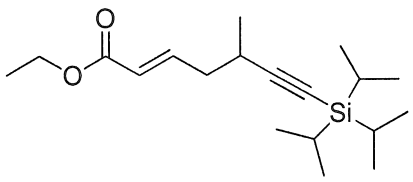
Bổ sung LiOH (36,6mg, 1,527mmol) và nước (2ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoat (290mg, 0,509mmol) trong THF (2,000ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic (160mg, 0,295mmol, hiệu suất 58,0%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 542,2 $(M+H)^+$, 0,92 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 207

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (điểm cực đại 1)

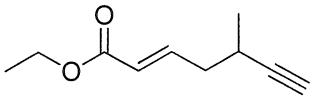


(E)-etyl 5-metyl-7-(triisopropylsilyl)hept-2-en-6-ynoat



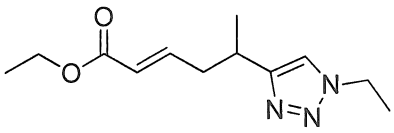
Hỗn hợp chứa coban(II)axetat tetrahydrat (0,178g, 0,713mmol), 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (0,284g, 0,713mmol), và kẽm (0,093g, 1,427mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (3,6ml) và tert-butanol (3,60ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút (phản ứng chuyển thành mầu đỏ tía nhạt). Bổ sung este không no ở vị trí α,β,γ,δ (2E,4E)-etyl hexa-2,4-dienoat (0,523ml, 3,57mmol) và triisopropylsilyl axetylen (1,600ml, 7,13mmol) vào hỗn hợp và khuấy ở 80°C trong 20 giờ (phản ứng trở thành mầu đen). Hỗn hợp được chạy qua cột ngắn silica gel (2g) với Et_2O dưới dạng chất rửa giải. Lớp hữu cơ được cô và chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel với hexan và EtOAc để thu được (E)-etyl 5-metyl-7-(triisopropylsilyl)hept-2-en-6-ynoat (350mg, 1,074mmol, hiệu suất 30,1%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 323,2 $(M+H)^+$, 1,71 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 5-metylhept-2-en-6-ynoat



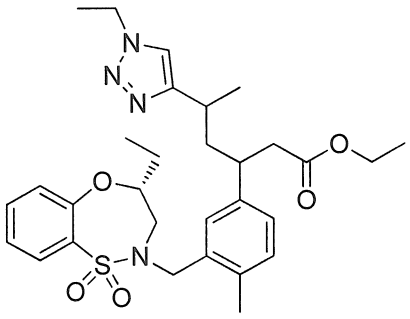
Bổ sung nhỏ giọt TBAF (0,300ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-metyl-7-(triisopropylsilyl)hept-2-en-6-ynoat (190mg, 0,300mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô sau đó hòa tan lại trong DCM (10ml) và nước (10ml). Các lớp được tách, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Hợp chất được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. NMR chỉ ra sản phẩm cũng như TBAF tồn kho. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 0,97 - 1,16 (m, 29H) 1,20 - 1,38 (m, 9H) 1,41 - 1,55 (m, 1H) 1,60 - 1,78 (m, 1H) 2,12 (s, 1H) 2,39 (d, *J*=2,51 Hz, 2H) 2,56 - 2,72 (m, 1H) 3,22 - 3,41 (m, 1H) 4,22 (d, *J*=7,28 Hz, 3H) 5,85- 5,99 (m, 1H) 6,92 - 7,07 (m, 1H)

(E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hex-2-enoat



Bổ sung NaN_3 (557mg, 8,57mmol), và iodoetan (0,686ml, 8,57mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-metylhept-2-en-6-ynoat (950mg, 5,72mmol) trong tert-butanol (10,00ml), nước (10ml). Dung dịch được khuấy trong 30 phút và sau đó bổ sung sulfat đồng(II) (365mg, 2,286mmol) và natri ascorbat (453mg, 2,286mmol). Dung dịch được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, với lỗ thông và không có ánh sáng. Phản ứng được tiếp tục trong 24 giờ nữa và cô. Chất cặn được hòa tan lại trong một lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (trung hoà) để thu được (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hex-2-enoat (650mg, 2,137mmol, hiệu suất 37,4%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 237,9 $(M+H)^+$, 0,74 phút (thời gian lưu).

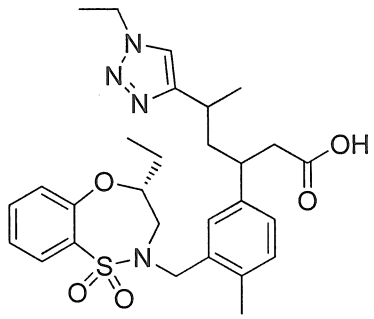
Etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoat



Bổ sung Et_3N (0,078ml, 0,556mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (178mg, 0,389mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (10,24mg, 0,021mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hex-2-enoat (88mg, 0,371mmol) trong 1,4-dioxan (3,00ml) và nước (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua tấm xelit. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-

dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoat (22,1mg, 0,039mmol, hiệu suất 10,48%) LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,24 phút (thời gian lưu) và etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoat (27,2mg, 0,039mmol, hiệu suất 12,90%) LC-MS m/z 569,2 $(M+H)^+$, 1,26 phút (thời gian lưu) ở dạng dầu không mầu. Hai điểm cực đại được tách trên HPLC pha đảo và tiếp tục một cách riêng biệt.

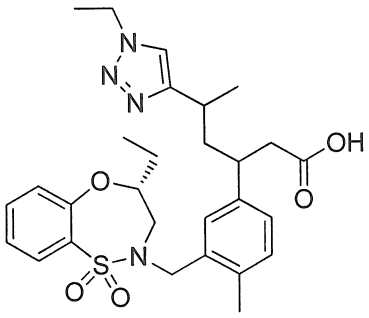
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic



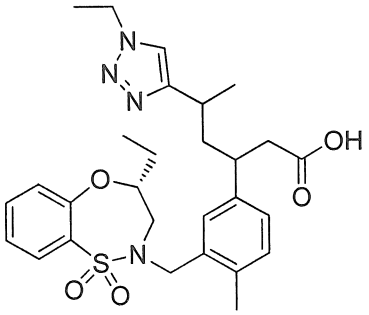
Bổ sung LiOH (2,87mg, 0,120mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoat (22,7mg, 0,040mmol) trong THF (1ml) và nước (1,000ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và được làm dừng bằng một lượng tối thiểu HCl 1N (0,5ml). Mẫu được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (14,3mg, 0,026mmol, hiệu suất 66,3%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 208

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (Chất đồng phân M1 và Chất đồng phân N1)

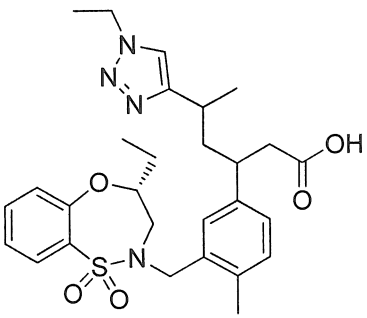


Chất đồng phân M1

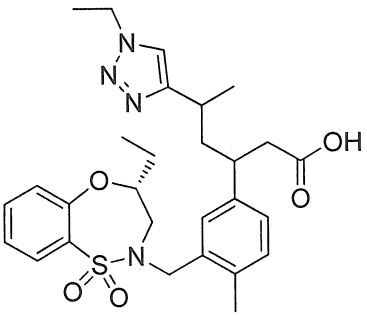


Chất đồng phân N1

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (Chất đồng phân M1 và Chất đồng phân N1)



Chất đồng phân M1



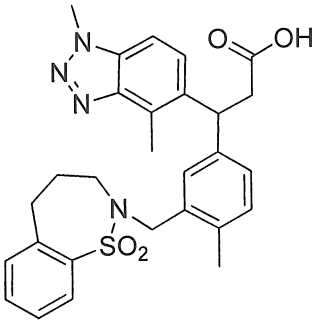
Chất đồng phân N1

Bổ sung LiOH (3,44mg, 0,143mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoat (27,2mg, 0,048mmol) trong THF (1ml) và nước (1,000ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và phản ứng được làm dừng bằng một lượng tối thiểu HCl 1N (0,5ml). Mẫu được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (5,5mg, 10,17µmol, hiệu suất 21,27%) và axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-

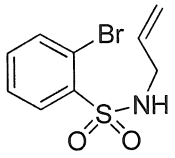
5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic (10,8mg, 0,020mmol, hiệu suất 41,8%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu) và LC-MS m/z 541,2 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 209

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

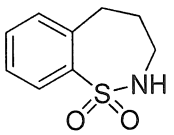


N-allyl-2-bromobenzensulfonamit



Bổ sung TEA (5,5ml, 39,2mmol) vào dung dịch chứa 2-bromobenzen-1-sulfonyl clorua (5g, 19,6mmol) trong DCM (100ml) ở 0°C. Sau 10 phút, bổ sung allylamin (1,3g, 21,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (70ml) và chiết bằng DCM (2 x 75ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (3,5g, 65%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 274,01 $(M)^+$, 1,888 phút (thời gian lưu)

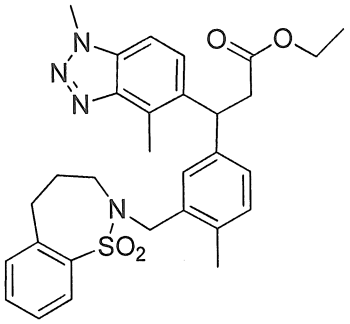
2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung AIBN (0,47g, 2,9mmol) vào dung dịch chứa N-allyl-2-bromobenzensulfonamit (4,0g, 14,5mmol) trong toluen (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C, sau đó bổ sung Bu_3SnH (4,65g, 15,9mmol) ở 75°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C sau khi bổ sung trong

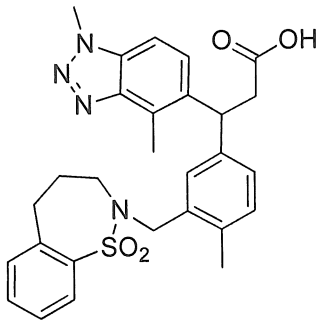
5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (560mg, 22%). LC-MS *m/z* 198,04 $(M+H)^+$, 1,644 phút (thời gian lưu)

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,107ml, 0,435mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (80mg, 0,218mmol), 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (45,1mg, 0,229mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (110mg, 0,435mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế trên sắc ký silica gel. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (100mg, 0,178mmol, hiệu suất 82%) ở dạng dầu. LC-MS *m/z* 547,4 $(M+H)^+$, 1,18 phút (thời gian lưu)

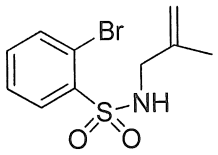
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bổ sung LiOH 2M (0,554ml, 1,109mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (101mg,

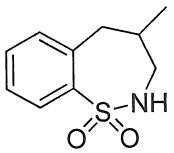
0,185mmol trong MeOH (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 85°C. Bổ sung HCl 1N (1,109ml, 1,109mmol) và 1ml DMSO và cô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (82,2mg, 0,154mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* 519,2 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu)

2-brom-N-(2-metylallyl)benzensulfonamit



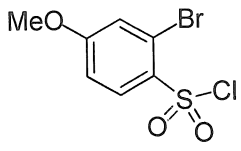
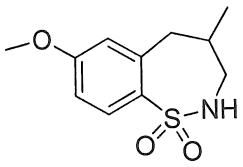
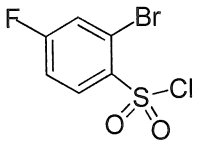
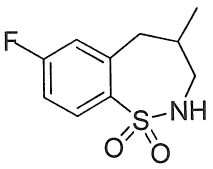
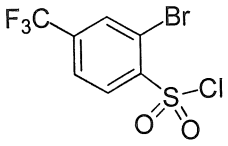
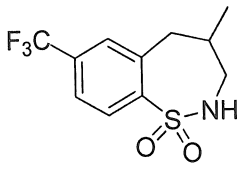
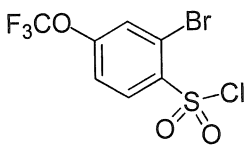
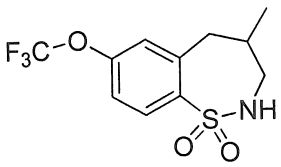
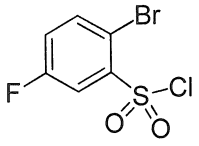
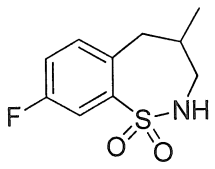
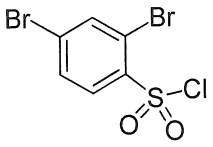
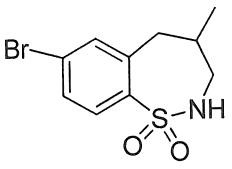
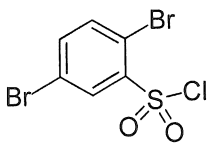
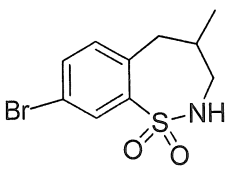
Bổ sung TEA (5,5ml, 39,2mmol) vào dung dịch chứa 2-bromobenzen-1-sulfonyl clorua (5g, 19,6mmol) trong DCM (100ml) ở 0°C. Sau 10 phút, bổ sung 2-metyl allylamin (1,3g, 21,5mmol) ở 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (100ml) và chiết bằng DCM (2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (3,5g, 62%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 287,99 $(M)^+$, 1.993 phút (thời gian lưu)

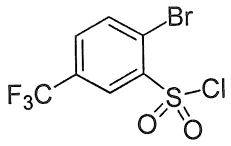
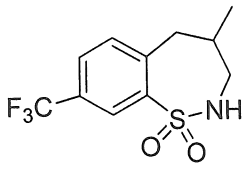
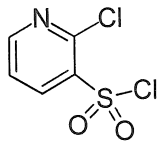
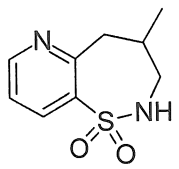
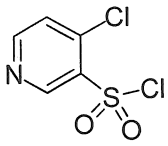
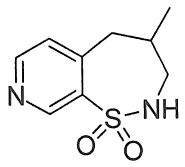
4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung AIBN (0,45g, 2,76mmol) vào dung dịch chứa N-(2-metylallyl)benzensulfonamit (4,0g, 13,8mmol) trong toluen (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C, sau đó bổ sung Bu_3SnH (4,4g, 15,2mmol) ở 75°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (15% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (660mg, 26,4%). LC-MS *m/z* 211,02 $(M+H)^+$, 1,782 phút (thời gian lưu)

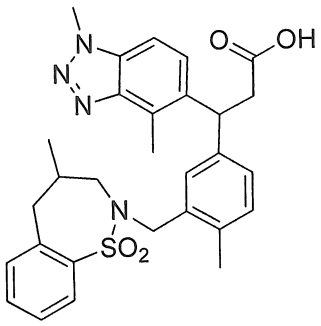
Các hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự như trên

Chất phản ứng	Tên sản phẩm	Cấu trúc sản phẩm	$(M+H)^+$	Thời gian lưu (phút)	Dẫn giải
	7-metoxy-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		242,19	1,844	
	7-flo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		228,0	1,75	$(M-H)^+$
	4-metyl-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		278,0	1,871	$(M-H)^+$
	4-metyl-7-(triflometoxy)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		296,0	1,897	
	8-flo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		229,98	2,106	
	7-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		290,11	2,222	M^+
	8-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		290,02	2,167	M

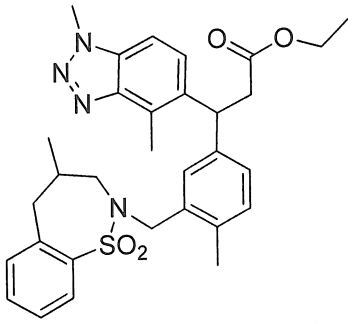
	4-metyl-8-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		278,08	3,488	
	4-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		213,04	1,346	
	4-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit		213,16	2,494	

Ví dụ 210

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



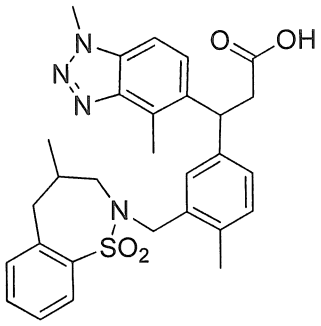
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,107ml, 0,435mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-

metylphenyl)propanoat (80mg, 0,218mmol), 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (46,0mg, 0,218mmol) và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (110mg, 0,435mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 50% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (100mg, 0,178mmol, hiệu suất 82%) ở dạng dầu. LC-MS *m/z* 561,1 $(M+H)^+$, 1,24 phút (thời gian lưu)

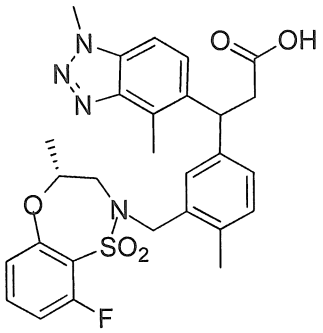
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



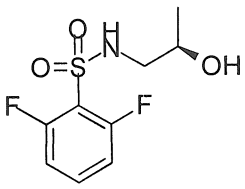
Bổ sung LiOH 2M (0,549ml, 1,098mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat (100mg, 0,178mmol) trong MeOH (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 85°C. Bổ sung HCl 1N (1,109ml, 1,109mmol) và 1ml DMSO và cô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (82,2mg, 0,154mmol, hiệu suất 84%). LC-MS *m/z* 533,2 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 211

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-9-flo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

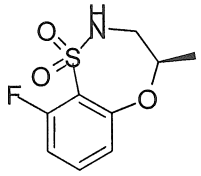


(R)-2,6-diflo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit



Bổ sung K_2CO_3 (7,95g, 57,5mmol) và sau đó 2,6-diflobenzen-1-sulfonyl clorua (5ml, 36,9mmol) từ từ vào (R)-1-amino-2-propanol (4,44ml, 57,5mmol) trong THF (60ml) và nước (15ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (30ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 60ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (10,3g, 41,0mmol, hiệu suất 71,3%). LC-MS *m/z* 252,1 $(M+H)^+$, 0,64 phút (thời gian lưu)

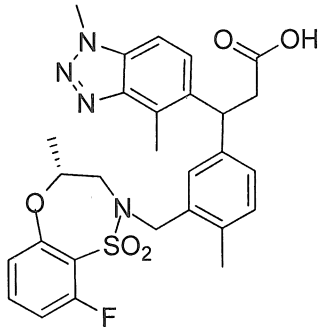
(R)-9-flo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung KOt-Bu (6,90g, 61,5mmol) vào (R)-2,6-diflo-N-(2-hydroxypropyl)benzensulfonamit (10,3g, 41,0mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (100ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C trong 1,5 giờ, 19 giờ ở 80°C. Bổ sung thêm KOt-Bu (4,60g, 41,0mmol) và 50ml DMSO và gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (200ml), axit hóa bằng HCl (2N) đến độ

pH ~6, và chiết bằng EtOAc (2 x 500ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (400ml), và cô. Nó được tinh chế bằng sắc ký silica gel. Các phân đoạn mong muốn được cô và sau đó nghiền nhỏ với ête để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (2,46g, 10,64mmol, hiệu suất 25,9%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 232,0 $(M+H)^+$, 0,69 phút (thời gian lưu)

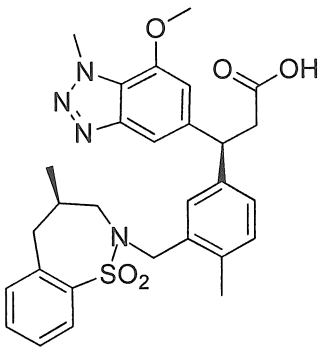
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-9-flo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



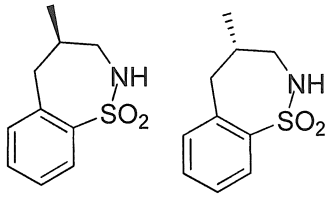
Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,067ml, 0,272mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,136mmol), (R)-9-flo-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (33,0mg, 0,143mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (68,7mg, 0,272mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm xuất hiện ở 50% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-9-flo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Nó được hòa tan trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,408ml, 0,816mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở 85°C trong 30 phút. Sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Hầu hết dung môi được làm khô và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (55,72mg, 0,101mmol, hiệu suất 74,1%). LC-MS *m/z* 553,4 $(M+H)^+$, 1,05 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 212

Axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic

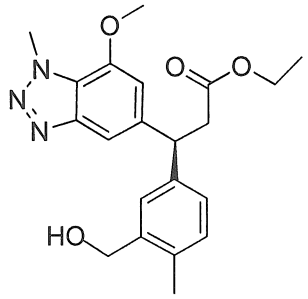


(R)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit & (S)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit



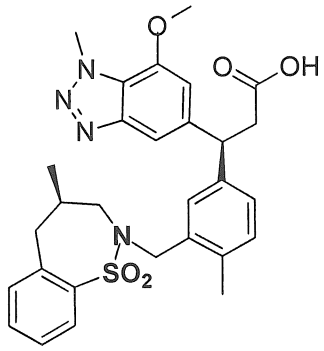
4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (500mg, 2,367mmol) được tách bằng phương pháp SFC bất đối (Cột: Chiralpak AD, 20x250mm, 5u; Đồng dung môi: 20% MeOH :IPA; Tỉ lệ dòng chảy: 50g/phút; Sức đối áp: 100bar). Các phân đoạn mong muốn được cô để thu được (R)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (222mg, 1,051mmol, hiệu suất 89%) và (S)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (232mg, 1,098mmol, hiệu suất 93%). LC-MS *m/z* 212,0 $(M+H)^+$, 0,85phút (thời gian lưu) (chất đồng phân R) LC-MS *m/z* 211,9 $(M+H)^+$, 0,83 phút (thời gian lưu) (chất đồng phân S)

(S)-etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat



Kết hợp axit (E)-etyl 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (200mg, 0,765mmol), (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (381mg, 2,296mmol), $(Rh(nbd)Cl)_2$ (35,3mg, 0,077mmol), (2R,3R)-butan-2,3-diylbis(diphenylphosphin) (35,9mg, 0,084mmol), 1,4-dioxan (5ml), 1M kali hydroxit (0,765ml, 0,765mmol) trong ống Schlenk và thổi dòng Ar qua hỗn hợp trong ~6 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới argon trong 3 giờ. Sau 4 giờ phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và nước (20ml) và các pha được tách. Nước được chiết một lần nữa bằng EtOAc (50ml) và EtOAc kết hợp được rửa bằng nước (25ml) và nước NaCl bão hoà (25ml) và làm khô (Na_2SO_4) và được lọc và để yên trong dung dịch qua đêm. Một lượng nhỏ chất kết tủa bổ sung tạo thành và chất rắn được lọc qua máy lọc sợi thủy tinh. Chất cặn được cô để thu được dầu mầu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel với gradien chạy từ DCM đến 70% EtOAc/DCM trong 30 phút. Các phân đoạn mong muốn được cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (223mg, 0,582mmol, hiệu suất 76%) ở dạng chất rắn mầu trắng dạng sáp. Mẫu thể hiện độ tinh khiết quang ~ 92% (tỉ lệ chất đồng phân là 96% chính và 4% phụ). LC-MS *m/z* 384,1 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu)

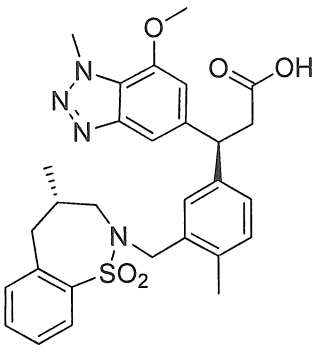
Axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,064ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa (S)-etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol), (R)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (27,6mg, 0,130mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (65,8mg, 0,261mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 50% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian mong muốn ở dạng dầu. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,391ml, 0,782mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 85°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (46,1mg, 0,084mmol, hiệu suất 64,4%). LC-MS *m/z* 549,4 $(M+H)^+$, 1,19 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 213

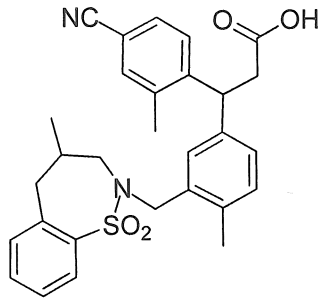
Axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,064ml, 0,261mmol) vào dung dịch chứa (S)-etyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (50mg, 0,130mmol), (S)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (27,6mg, 0,130mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (65,8mg, 0,261mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 50% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian mong muốn ở dạng dầu. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,391ml, 0,782mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 85°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (69,3mg, 0,126mmol, hiệu suất 97%). LC-MS *m/z* 549,3 $(M+H)^+$, 1,20 phút (thời gian lưu)

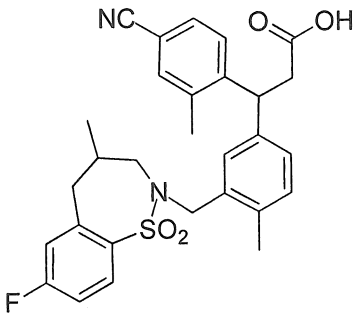
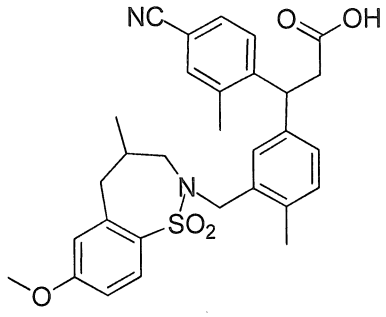
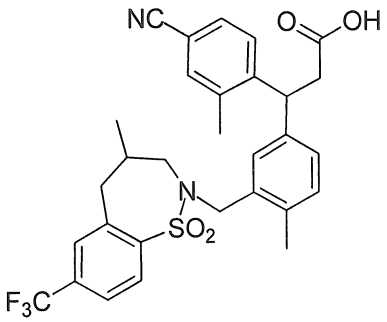
Ví dụ 214

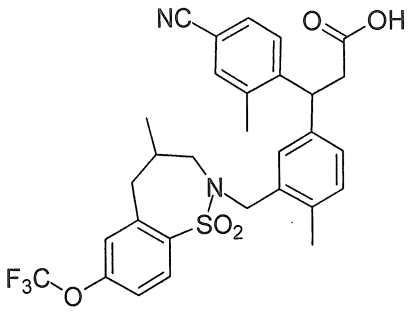
Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,107ml, 0,435mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (80mg, 0,247mmol), 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (52,3mg, 0,247mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (110mg, 0,435mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 75 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 30% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,742ml, 1,484mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 85°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (96,3mg, 77%) ở dạng chất rắn. LC-MS *m/z* 503,1 $(M+H)^+$, 1,15 phút (thời gian lưu)

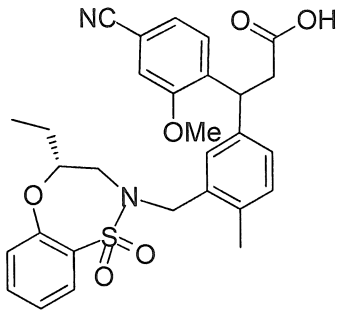
Các hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây được điều chế theo cách thức tương tự như nêu trên.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	(M+H)+	Thời gian lưu (phút)
Ví dụ 215	Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic		521,3	1,22
Ví dụ 216	Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-metoxy-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic		533,1	1,20
Ví dụ 217	Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflometyl)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic		571,5	1,32

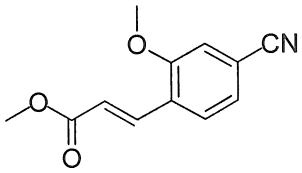
Ví dụ 218	Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflometoxy)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic		587,0	1,32

Ví dụ 219

Axit 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



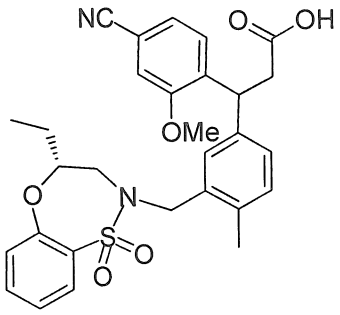
(E)-metyl 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)acrylat



Bổ sung metyl acrylat (2,137ml, 23,58mmol), DIPEA (2,059ml, 11,79mmol), $Pd(OAc)_2$ (106mg, 0,472mmol), và tri-o-tolylphosphin (287mg, 0,943mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-metoxybenzonitril (1000mg, 4,72mmol) trong DMF (7ml). Bình phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage Initiator ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được cô, được lọc qua xelit, sau đó pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm bằng thiết bị bay hơi quay. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel. Các phân đoạn này được kết hợp và cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,135g,

5,23mmol, hiệu suất 111%). Nó được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 218,2 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu)

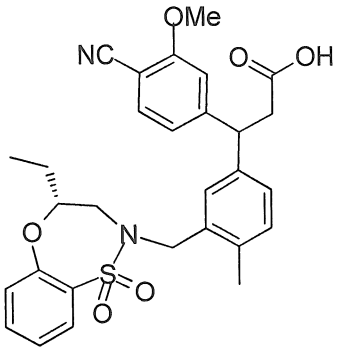
Axit 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



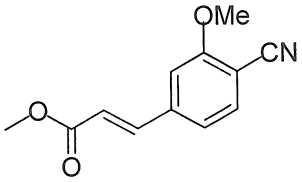
Bổ sung Et_3N (0,192ml, 1,381mmol) vào huyền phù chứa (E)-metyl 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)acrylat (100mg, 0,460mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (253mg, 0,552mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (22,70mg, 0,046mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian metyl 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (1,381ml, 2,76mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Nó được axit hóa bằng HCl 1N đến pH2, bổ sung 1ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (55,6mg, 0,104mmol, 22,59%) ở dạng chất rắn. LC-MS: *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, Rt 1,12 phút. ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 12,14 (br. s., 1H), 7,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 5H), 7,23(m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,5, 14,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 4H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,68 (m, 1H), 2,24 (s., 3H), 1,63 - 1,48 (m, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 1H), 1,11 - 0,96 (m, 3H)

Ví dụ 220

Axit 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

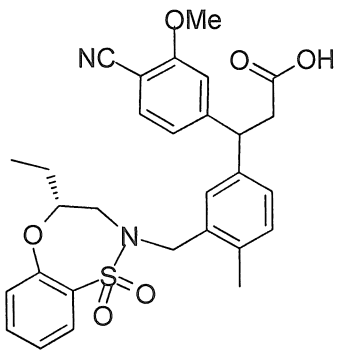


(E)-metyl 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)acrylat



Bổ sung metyl acrylat (2,137ml, 23,58mmol), DIPEA (2,059ml, 11,79mmol), $Pd(OAc)_2$ (106mg, 0,472mmol), và tri-o-tolylphosphin (287mg, 0,943mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-metoxybenzonitril (500mg, 2,358mmol) trong DMF (7ml). Bình phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage Initiator ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được cô, được lọc qua xelit, sau đó pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,342g, 6,18mmol, hiệu suất 131%). Nó được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 218,2 $(M+H)^+$, 0,85 phút (thời gian lưu)

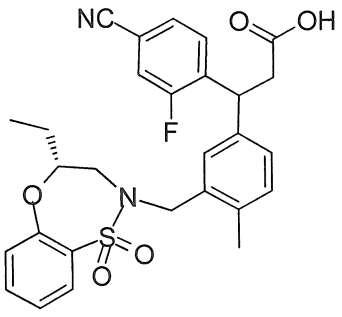
Axit 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



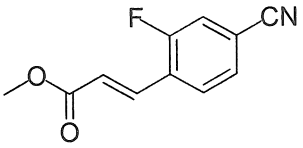
Bổ sung Et_3N (0,192ml, 1,381mmol) vào huyền phù chứa (E)-metyl 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)acrylat (100mg, 0,460mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (253mg, 0,552mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (22,70mg, 0,046mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 55°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian metyl 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (1,381ml, 2,76mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Nó được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH 2, bổ sung 1ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (57,57mg, 0,108mmol, hiệu suất 23,39%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS: *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, Rt 1,10 phút. ^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ = 12,19 (br. s., 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,18 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 2H), 4,11 (m., 1H), 3,91 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,80 (dd, *J* = 3,8, 14,1 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 10,4, 15,2 Hz, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,85- 2,66 (m, 1H), 2,26 (s., 3H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 1,40 - 1,17 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 3H)

Ví dụ 221

Axit 3-(4-xyano-2-flophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

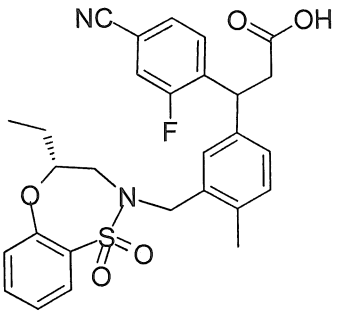


(E)-metyl 3-(4-xyano-2-flophenyl)acrylat



Bổ sung metyl acrylat (2,137ml, 23,58mmol), DIPEA (2,059ml, 11,79mmol), $Pd(OAc)_2$ (106mg, 0,472mmol), và tri-o-tolylphosphin (287mg, 0,943mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-flobenzonitril (943mg, 4,72mmol) trong DMF (7ml). Bình phản ứng được gia nhiệt ở lò vi sóng Biotage Initiator ở mức hấp phụ cao trong 1 giờ ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng được cô, được lọc qua xelit, sau đó pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (1,509g, 7,35mmol, hiệu suất 156%). Nó được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS *m/z* 206,0 $(M+H)^+$, 0,84 phút (thời gian lưu)

Axit 3-(4-xyano-2-flophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

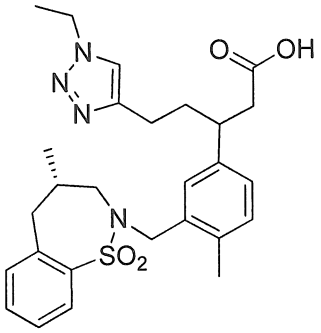


Bổ sung Et_3N (0,204ml, 1,462mmol) vào huyền phù chứa (E)-metyl 3-(4-xyano-2-flophenyl)acrylat (100mg, 0,487mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (267mg, 0,585mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (24,03mg, 0,049mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (1,462ml, 2,92mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nó được axit hóa bằng HCl 1N đến pH2, bổ sung 1ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh

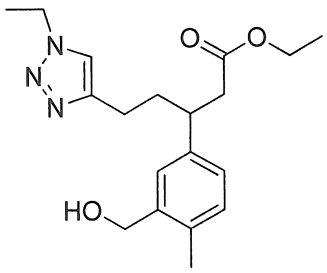
chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (12mg, 0,023mmol, hiệu suất 4,71%) và axit 3-(4-carbamoyl-2-flophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (73mg, 0,135mmol, hiệu suất 27,7%) ở dạng chất rắn. LC-MS: *m/z* 523,3 $(M+H)^+$,1,12 phút. (thời gian lưu).

Ví dụ 222

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic

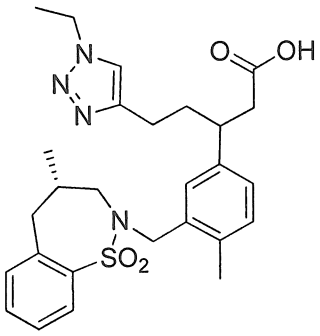


Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat



Bổ sung Et_3N (0,936ml, 6,72mmol) vào huyền phù chứa (Z)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (500mg, 2,239mmol), (2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (667mg, 2,69mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (110mg, 0,224mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 100% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (685mg, 1,983mmol, hiệu suất 89%) ở dạng dầu. LC-MS: *m/z* 346,1 $(M+H)^+$, 0,83 phút. (thời gian lưu)

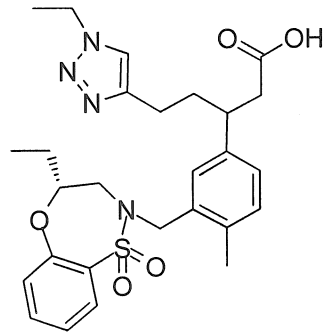
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,071ml, 0,289mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (50mg, 0,145mmol), (S)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (30,6mg, 0,145mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (73,0mg, 0,289mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian mong muốn. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,434ml, 0,868mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO được bổ sung vào. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (60,6mg, 0,119mmol, hiệu suất 82%). LC-MS *m/z* 511,4 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 223

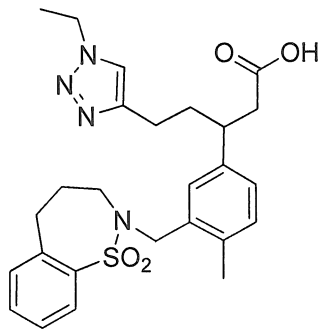
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



Bổ sung Et_3N (0,431ml, 3,09mmol) vào huyền phù chứa (Z)-etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-2-enoat (230mg, 1,030mmol), (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (565mg, 1,236mmol), và $[RhCl(cod)]_2$ (50,8mg, 0,103mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu được và cô để thu được sản phẩm thô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký silica gel (sản phẩm bộc lộ ở 70% EtOAc trong hexan). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian (481mg, 0,867mmol, hiệu suất 84%) ở dạng dầu. Hòa tan 60mg chất trung gian trong 2ml MeOH. Bổ sung LiOH 2M (3,09ml, 6,18mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (62mg). LC-MS: *m/z* 527,3 $(M+H)^+$, 1,03 phút. (thời gian lưu)

Ví dụ 224

Axit 3-(3-((1,1-Dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic

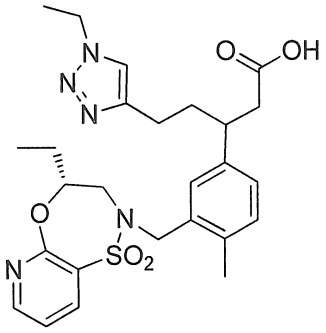


Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,214ml, 0,868mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (150mg, 0,434mmol), 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (86mg, 0,434mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (219mg, 0,868mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian mong muốn. Nó được hòa tan lại trong MeOH

(2ml), bổ sung LiOH 2M (1,303ml, 2,61mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (48,5mg, 0,098mmol, hiệu suất 22,49%). LC-MS *m/z* 497,4 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 225

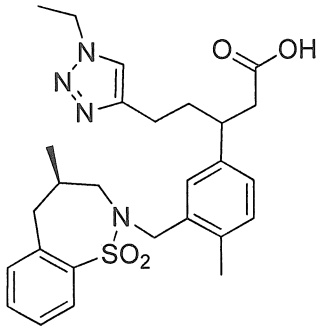
Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,071ml, 0,289mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (50mg, 0,145mmol), (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (33,0mg, 0,145mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (73,0mg, 0,289mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian mong muốn ở dạng dầu. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,434ml, 0,868mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (52mg, 0,099mmol, hiệu suất 68,1%). LC-MS *m/z* 528,2 $(M+H)^+$, 0,87 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 226

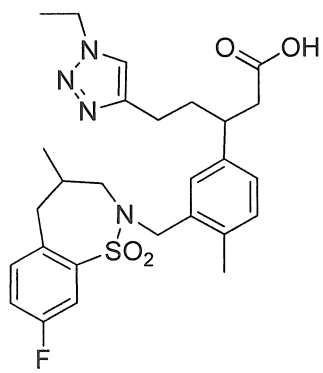
Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic



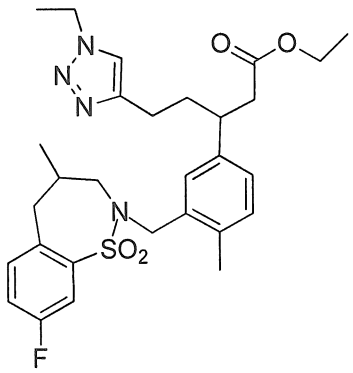
Bổ sung tributylphosphin (0,128ml, 0,463mmol) vào huyền phù chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (80mg, 0,232mmol), (R)-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (48,9mg, 0,232mmol), và ADDP (117mg, 0,463mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để thu được chất trung gian mong muốn. Nó được hòa tan lại trong MeOH (2ml), bổ sung LiOH 2M (0,695ml, 1,390mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (65,9mg, 0,129mmol, hiệu suất 55,7%). LC-MS *m/z* 511,4 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 227

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoic

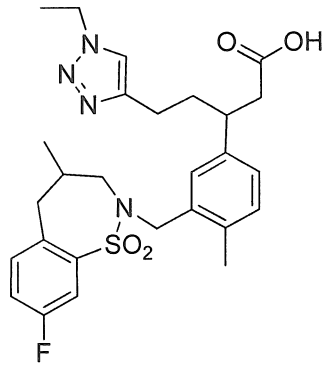


Etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoat



Bổ sung tri-n-butylphosphin (0,100ml, 0,405mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)pentanoat (70mg, 0,203mmol), 8-flo-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (46,5mg, 0,203mmol), và 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin (102mg, 0,405mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo dưới các điều kiện trung hòa để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (70mg, 0,126mmol, hiệu suất 62,1%). LC-MS *m/z* 557,0 $(M+H)^+$, 1,21 phút (thời gian lưu)

Axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoic

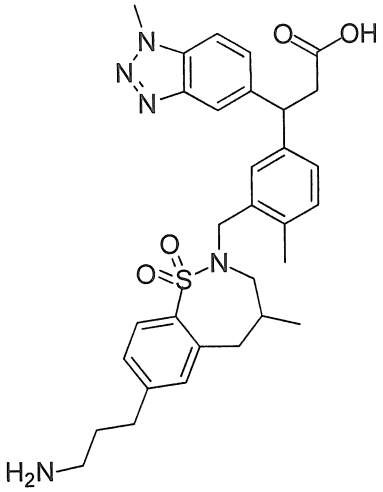


Bổ sung LiOH 2M (0,440ml, 0,880mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoat (70mg, 0,126mmol) trong MeOH (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng Biotage ở mức hấp phụ cao trong 30 phút ở 80°C. Bổ sung 0,8ml HCl 1N và 1,5ml DMSO. Loại bỏ hầu hết dung môi và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều

kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (56,7mg, 0,107mmol, hiệu suất 85%). LC-MS *m/z* 529,1 $(M+H)^+$, 1,04 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 228

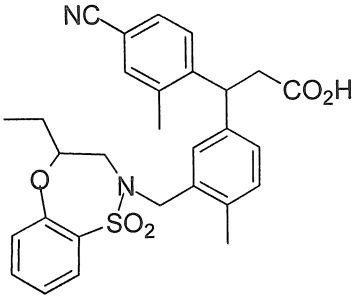
Muối axit 3-(3-((7-(3-aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic axit trifloaxetic



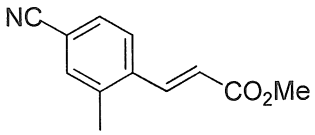
Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,296ml, 1,184mmol) vào axit 3-(3-((7-(3-((tert-Butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (80mg, 0,118mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Bổ sung thêm HCl 4M trong dioxan (0,296ml, 1,184mmol) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và mẫu được tinh chế bằng HPLC pha đảo với điều kiện axit để thu được hợp chất nêu tên ở đề mục (77,6mg, 0,113mmol, hiệu suất 95%). LC-MS *m/z* 576,3 $(M+H)^+$, 0,79 phút (thời gian lưu)

Ví dụ 229

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

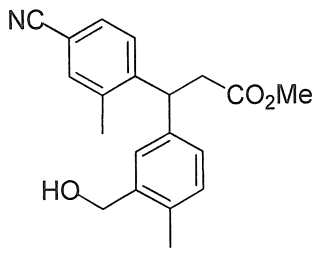


(E)-metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)acrylat



Bổ sung metyl acrylat (1,812ml, 20,00mmol), DIPEA (1,747ml, 10,00mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,090g, 0,400mmol) và tri-o-tolylphosphin (0,243g, 0,800mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-3-metylbenzonitril (0,784g, 4mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 150°C trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi trong chân không để loại bỏ metyl acrylat còn lại, sau đó pha loãng bằng H_2O (20ml), chiết bằng EtOAc (3 x 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (E)-metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)acrylat (0,8815g, 4,38mmol, hiệu suất 110%). ^{1}H-NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 2,47 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 6,43 (d, J=15,81 Hz, 1H) 7,47 - 7,55 (m, 2H) 7,61 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,92 (d, J=15,81 Hz, 1H).

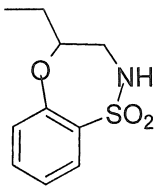
Metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (1,452g, 8,75mmol), Et_3N (2,438ml, 17,49mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (0,108g, 0,219mmol) vào dung dịch chứa

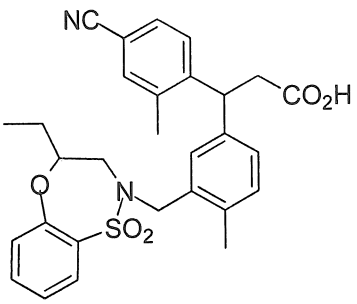
(E)-metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)acrylat (0,88g, 4,37mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) và nước (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (1,2015g, 3,72mmol, hiệu suất 85%). LC-MS *m/z* 306,2 $(M\text{-}OH)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (2,76g, 20,00mmol) sau đó 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (2,65ml, 20mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-2-butanol (1,897ml, 20,00mmol) trong THF (40ml) và nước (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (40ml) và chiết bằng EtOAc (80 + 2 x 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, làm khô bằng chân không cao. Chất trung gian này được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (80ml) và được bổ sung KOtBu (6,73g, 60,0mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 17,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (80ml) và HCl (40ml, 1N) sau đó chiết bằng EtOAc (200 + 2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (4,1306g, 18,17mmol, hiệu suất 91%). LC-MS *m/z* 228,1 $(M+H)^+$, 0,75 phút (thời gian lưu).

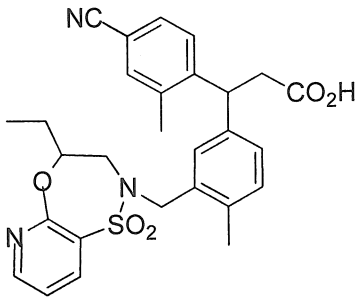
Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



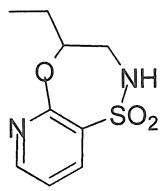
Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (52,7mg, 0,232mmol), PS-PPh_3 (193mg, 0,309mmol) và DIAD (0,060ml, 0,309mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,155mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,0ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,387ml, 0,773mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (42,7mg, 0,082mmol, hiệu suất 53,3%). LC-MS *m/z* 519,2 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 230

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

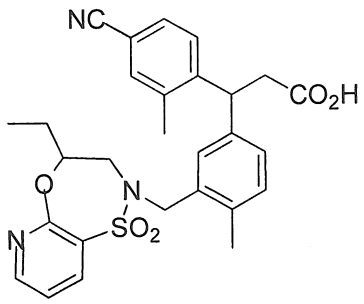


4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung K_2CO_3 (2,76g, 20,00mmol) sau đó 2-clopyridin-3-sulfonyl clorua (2,89ml, 20mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-2-butanol (1,897ml, 20,00mmol) trong THF (40ml) và nước (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H2O và chiết bằng EtOAc (80 + 2 x 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, làm khô bằng chân không cao. Chất trung gian này được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (80ml) và được bổ sung KOtBu (6,73g, 60,0mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (80ml) before bổ sung HCl (40ml, 1N) sau đó chiết bằng EtOAc (200 + 2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (4,4145g, 19,34mmol, hiệu suất 97%). LC-MS *m/z* 229,2 $(M+H)^+$, 0,45 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

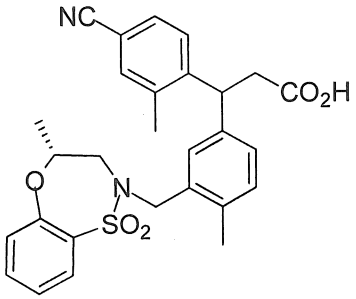


Bổ sung 4-etyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (52,9mg, 0,232mmol), PS-PPh_3 (193mg, 0,309mmol) và DIAD (0,060ml, 0,309mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,155mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,387ml, 0,773mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-

etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (43,8mg, 0,084mmol, hiệu suất 54,5%). LC-MS *m/z* 520,1 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 231

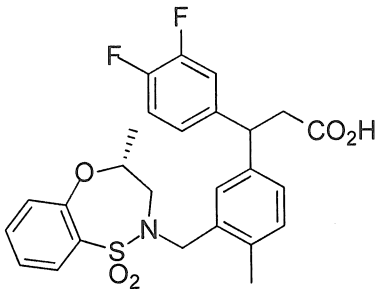
Axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



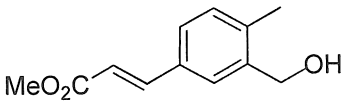
Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (49,5mg, 0,232mmol), PS-PPh_3 (193mg, 0,309mmol) và DIAD (0,060ml, 0,309mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,155mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút trước khi được lọc sau đó cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,0ml) trước khi bổ sung NaOH (2N) (0,387ml, 0,773mmol) và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5 trước khi được làm cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (33,5mg, 0,066mmol, hiệu suất 42,9%). LC-MS *m/z* 505,1 $(M+H)^+$, 1,09 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 232

Axit 3-(3,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

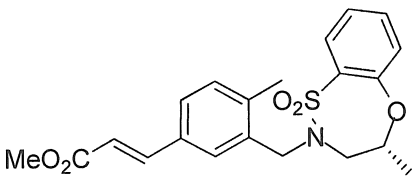


(E)-metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)acrylat



Bổ sung metyl acrylat (2,67ml, 29,4mmol), DIPEA (2,57ml, 14,71mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,132g, 0,588mmol) và tri-o-tolylphosphin (0,358g, 1,177mmol) vào dung dịch chứa (5-brom-2-metylphenyl)metanol (1,82g, 5,88mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong môi trường N_2 trong 1 giờ, gia nhiệt một lần nữa bằng vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất cặn được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (E)-metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)acrylat (1,0271g, 4,98mmol, hiệu suất 85%). LC-MS *m/z* 207,1 $(M+H)^+$, 0,76 phút (thời gian lưu).

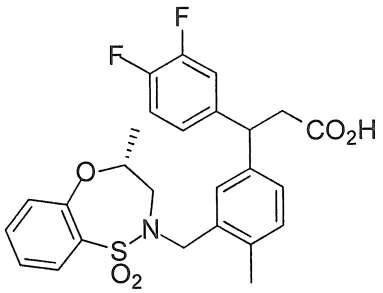
(R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (1,371g, 6,43mmol), $PS\text{-}PPh_3$ (4,64g, 7,42mmol) sau đó DIAD (1,442ml, 7,42mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)acrylat (1,02g, 4,95mmol) trong THF (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi đến khô trong chân

không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (1,0552g, 2,63mmol, hiệu suất 53,1%). LC-MS *m/z* 402,1 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

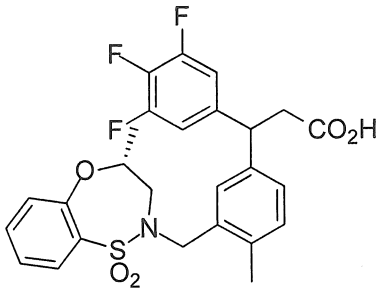
Axit 3-(3,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (3,4-diflophenyl)boronic axit (47,4mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 23 giờ. Bổ sung thêm Et_3N (0,042ml, 0,300mmol) và axit (3,4-diflophenyl)boronic (23,69mg, 0,150mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 90 phút. Bổ sung thêm $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 110 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,375ml, 0,750mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Bổ sung thêm NaOH (2N) (0,150ml, 0,300mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau khi gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (46,1mg, 0,092mmol, hiệu suất 61,3%). LC-MS *m/z* 502,1 $(M+H)^+$, 1,15 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 233

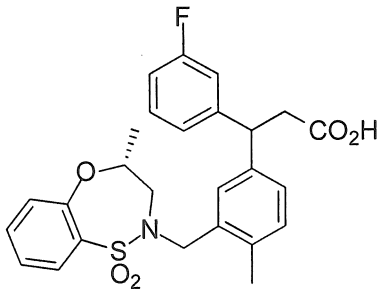
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3,4,5-triflophenyl)propanoic



Bổ sung axit (3,4,5-triflophenyl)boronic (52,8mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3,4,5-triflophenyl)propanoic (30,2mg, 0,058mmol, hiệu suất 38,8%). LC-MS *m/z* 520,2 $(M+H)^+$, 1,17 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 234

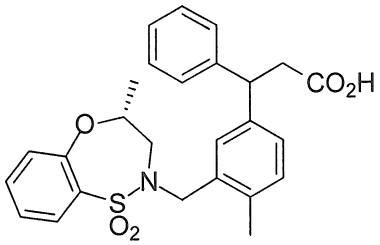
Axit 3-(3-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung axit (3-flophenyl)boronic (42,0mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (53,9mg, 0,111mmol, hiệu suất 74,3%). LC-MS *m/z* 484,3 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 235

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-phenylpropanoic

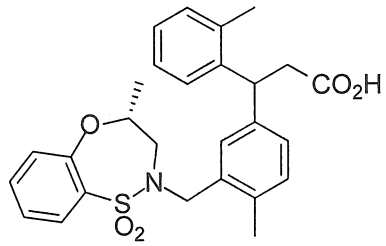


Bổ sung axit phenylboronic (36,6mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-

phenylpropanoic (48,6mg, 0,104mmol, hiệu suất 69,6%). LC-MS *m/z* 466,3 $(M+H)^+$, 1,14 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 236

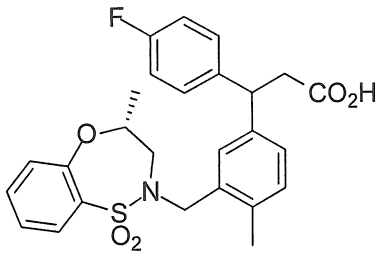
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(o-tolyl)propanoic



Bổ sung axit o-tolylboronic (40,8mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(o-tolyl)propanoic (31,4mg, 0,065mmol, hiệu suất 43,6%). LC-MS *m/z* 480,1 $(M+H)^+$, 1,18 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 237

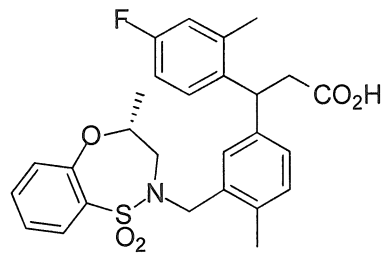
Axit 3-(4-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung axit (4-flophenyl)boronic (42,0mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-flophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (41,5mg, 0,086mmol, hiệu suất 57,2%). LC-MS *m/z* 484,3 $(M+H)^+$, 1,14 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 238

Axit 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

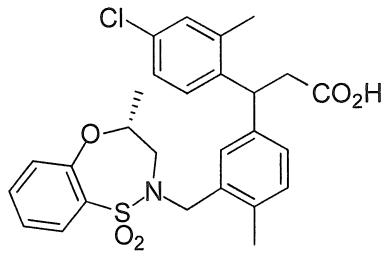


Bổ sung axit (4-flo-2-metylphenyl)boronic (46,2mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong 30 phút.

Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (12,4mg, 0,025mmol, hiệu suất 16,61%). LC-MS *m/z* 498,5 $(M+H)^+$, 1,20 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 239

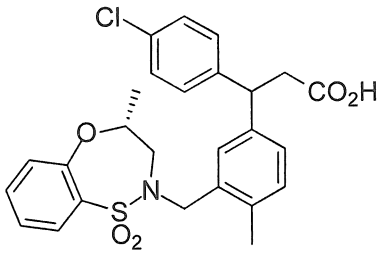
Axit 3-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (4-clo-2-metylphenyl)boronic axit (51,1mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (15,6mg, 0,030mmol, hiệu suất 20,23%). LC-MS *m/z* 514,3 $(M+H)^+$, 1,21 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 240

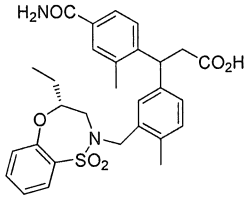
Axit 3-(4-clophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung axit (4-clophenyl)boronic (46,9mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-clophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (44,9mg, 0,090mmol, hiệu suất 59,9%). LC-MS *m/z* 500,3 $(M+H)^+$, 1,18 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 241

Axit 3-(4-carbamoyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

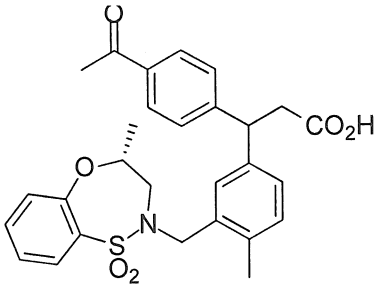


Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (52,7mg, 0,232mmol), PS-PPh_3 (193mg, 0,309mmol) và DIAD (0,060ml, 0,309mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-

metylphenyl)propanoat (50mg, 0,155mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong EtOH (2ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,541ml, 1,082mmol) và H_2O_2 (~30%) (0,111ml, 1,082mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-carbamoyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (29,5mg, 0,055mmol, hiệu suất 35,6%). LC-MS *m/z* 537,3 $(M+H)^+$, 0,97 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 242

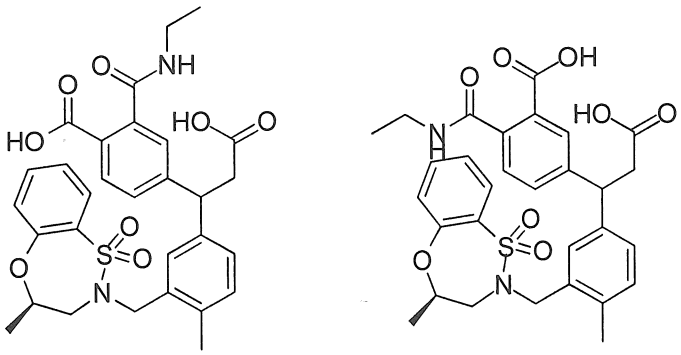
Axit 3-(4-axetylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung axit (4-axetylphenyl)boronic (49,2mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-axetylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (52,4mg, 0,103mmol, hiệu suất 68,8%). LC-MS *m/z* 508,3 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 243

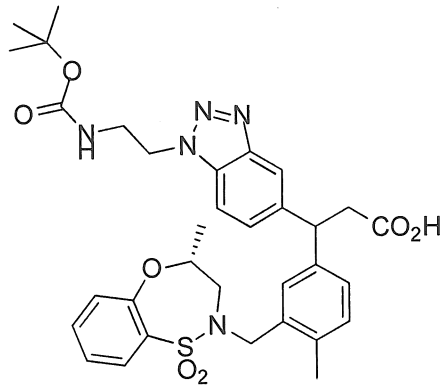
Axit 4-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic; axit 5-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic (hỗn hợp tỉ lệ không được biết)



Bổ sung axit (2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)boronic (65,7mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 2,5 giờ. Bổ sung thêm axit (2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)boronic (32,9mg, 0,150mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở 90°C trong 90 phút. Bổ sung thêm Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy ở 90°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 4-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic; axit 5-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic (hỗn hợp tỉ lệ không được biết) (26,4mg, 0,023mmol, hiệu suất 15,16%). LC-MS *m/z* 550,3 $(M+H)^+$, 0,91 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 244

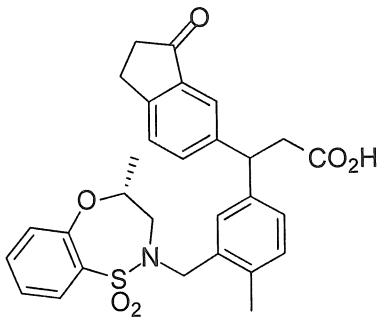
Axit 3-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (266mg, 0,600mmol), Et_3N (0,167ml, 1.200mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (7,40mg, 0,015mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (108mg, 0,3mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 2,5 giờ. Bổ sung thêm (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (133mg, 0,300mmol) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở 90°C trong 90 phút. Bổ sung thêm Et_3N (0,167ml, 1.200mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (7,40mg, 0,015mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy ở 90°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (4ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,800ml, 2,400mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút trước khi được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (155,0mg, 0,239mmol, hiệu suất 80%). LC-MS *m/z* 650,5 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 245

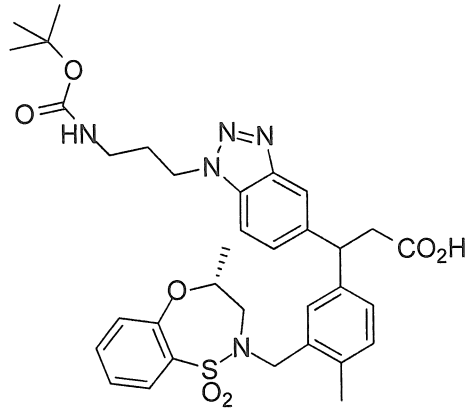
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic



Bổ sung 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (77mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 80 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic (24,1mg, 0,046mmol, hiệu suất 30,9%). LC-MS *m/z* 520,1 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 246

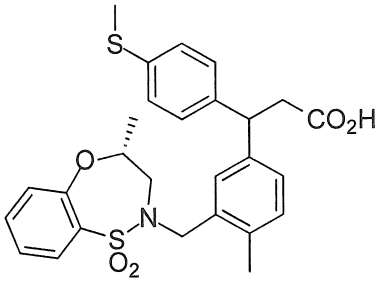
Axit 3-(1-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



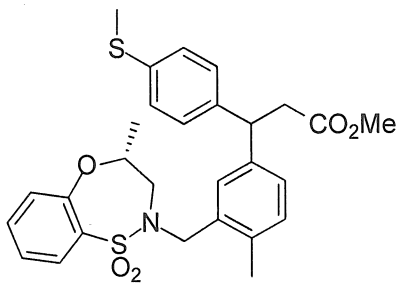
Bổ sung (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (266mg, 0,600mmol), Et_3N (0,167ml, 1.200mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (7,40mg, 0,015mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (112mg, 0,3mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 80 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (4ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,800ml, 2,400mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút trước khi được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (133,6mg, 0,201mmol, hiệu suất 67,1%). LC-MS *m/z* 664,0 $(M+H)^+$, 1,09 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 247

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoic

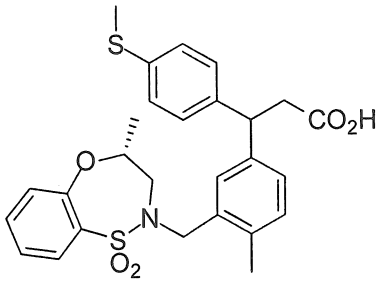


Metyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoat



Bổ sung axit (4-(metylthio)phenyl)boronic (134mg, 0,800mmol), Et_3N (0,223ml, 1,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (9,86mg, 0,020mmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (161mg, 0,4mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 100 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn metyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoat (206,5mg, 0,393mmol, hiệu suất 98%). LC-MS *m/z* 526,4 $(M+H)^+$, 1,30 phút (thời gian lưu).

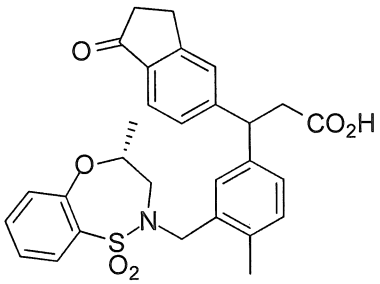
Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoic



Bổ sung NaOH (2,0 N) (0,150ml, 0,300mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoat (31,5mg, 0,06mmol) trong MeOH (2,0ml) và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (2N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoic (19,6mg, 0,038mmol, hiệu suất 63,8%). LC-MS *m/z* 512,4 $(M+H)^+$, 1,20 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 248

Axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic

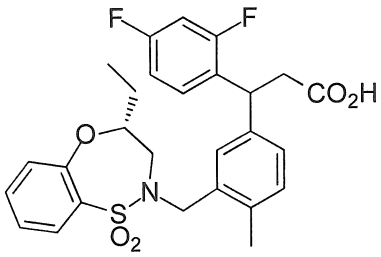


Bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (77mg, 0,300mmol), Et_3N (0,084ml, 0,600mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (3,70mg, 7,50µmol) vào dung dịch chứa (R,E)-metyl 3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)acrylat (60,2mg, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,400ml, 1.200mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi

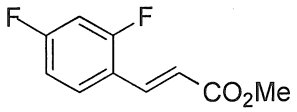
sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic (16,4mg, 0,032mmol, hiệu suất 21,04%). LC-MS *m/z* 520,2 $(M+H)^+$, 1,02 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 249

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

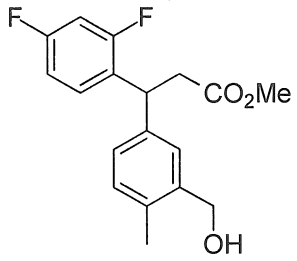


(E)-metyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat



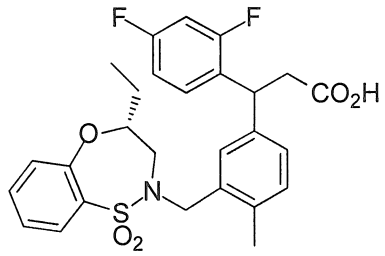
Bổ sung KOtBu (0,987g, 8,80mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi bổ sung 2,4-diflobenzaldehyt (0,875ml, 8mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch chứa trimetyl phosphonoaxetat (1,425ml, 8,80mmol) trong THF (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 160 phút. Bổ sung thêm trimetyl phosphonoaxetat (0,648ml, 4,00mmol) sau đó KOtBu (0,449g, 4,00mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở RT trong 30 phút. Bổ sung H_2O (20ml) vào hỗn hợp phản ứng, chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không để thu được chất trung gian mong muốn (E)-metyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat (1,5710g, 7,93mmol, hiệu suất 99%). LC-MS *m/z* 199,1 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

Metyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (664mg, 4,00mmol), Et_3N (1,115ml, 8,00mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (49,3mg, 0,100mmol) vào dung dịch chứa (E)-metyl 3-(2,4-diflophenyl)acrylat (396mg, 2mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 15ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn metyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (522,3mg, 1,631mmol, hiệu suất 82%). LC-MS *m/z* 303,1 $(M+H)^+$, 0,98 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

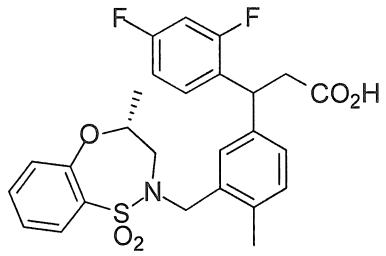


Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (53,2mg, 0,234mmol), PS-PPh_3 (195mg, 0,312mmol) và DIAD (0,061ml, 0,312mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,156mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,390ml, 0,780mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-

metylphenyl)propanoic (55,3mg, 0,107mmol, hiệu suất 68,7%). LC-MS *m/z* 516,3 $(M+H)^+$, 1,19 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 250

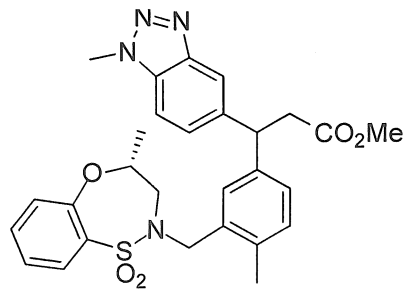
Axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (49,9mg, 0,234mmol), PS-PPh_3 (195mg, 0,312mmol) và DIAD (0,061ml, 0,312mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (50mg, 0,156mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Vào dung dịch thu được added NaOH (2N) (0,390ml, 0,780mmol) và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn 3-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic axit (54,3mg, 0,108mmol, hiệu suất 69,4%). LC-MS *m/z* 502,2 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 251

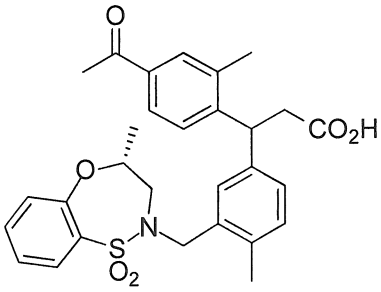
Metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (192mg, 0,900mmol), PS-PPh_3 (750mg, 1.200mmol) và sau đó DIAD (0,233ml, 1.200mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (204mg, 0,6mmol) trong THF (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 19,5 giờ. Bổ sung thêm PS-PPh_3 (375mg, 0,600mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 80 phút. Bổ sung thêm DIAD (0,117ml, 0,600mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (2 x 10ml). Chất lọc kết hợp được rửa bằng H_2O (20ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trước khi tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat (80,9mg, 0,151mmol, hiệu suất 25,2%). LC-MS *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, 1,35 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 252

Axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

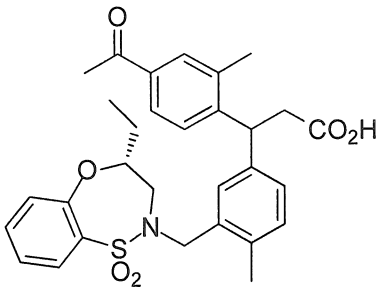


Bổ sung (E)-metyl 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)acrylat (50mg, 0,229mmol), Et_3N (0,096ml, 0,687mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (5,65mg, 0,011mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (152mg, 0,344mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,611ml, 1,833mmol) vào

dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (64,2mg, 0,123mmol, hiệu suất 53,7%). LC-MS *m/z* 522,3 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 253

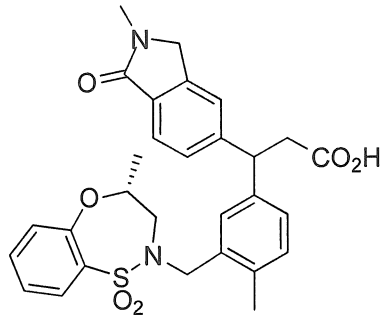
Axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



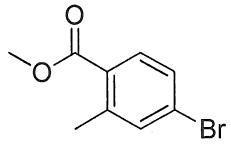
Bổ sung (E)-metyl 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)acrylat (50mg, 0,229mmol), Et_3N (0,096ml, 0,687mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (5,65mg, 0,011mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (157mg, 0,344mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 90°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,611ml, 1,833mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (55,1mg, 0,103mmol, hiệu suất 44,9%). LC-MS *m/z* 536,2 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 254

Axit 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

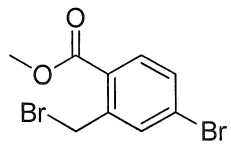


Metyl 4-brom-2-metylbenzoat



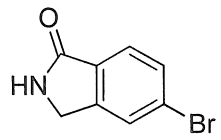
Trong môi trường nitơ, hoà tan 4-brom-2-metylbenzoic axit (5,0g, 23,25mmol) trong MeOH (100ml), mà sau đó bổ sung nhỏ giọt $SOCl_2$ (1,697ml, 23,25mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp được hồi lưu ở 80°C trong 2 giờ, và sau đó cô để thu được metyl 4-brom-2-metylbenzoat (5,0g, 20,74mmol, hiệu suất 89%). LC-MS: *m/z* 229$(M+H)^+$ 1,28 phút (thời gian lưu).

Metyl 4-brom-2-(bromometyl)benzoat



Bổ sung NBS (3,88g, 21,83mmol) và benzoyl peroxit (0,264g, 1,091mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-brom-2-metylbenzoat (5,0g, 21,83mmol) trong cloform (20ml), trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được hồi lưu ở 100°C trong 2 giờ., được lọc và cô để thu được metyl 4-brom-2-(bromometyl)benzoat (5,0g, 13,64mmol, hiệu suất 62,5%). LC-MS: *m/z* 307 $(M+H)^+$ 1,28 phút (thời gian lưu).

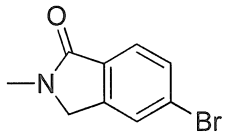
5-bromoisoindolin-1-on



Hỗn hợp chứa metyl 4-brom-2-(bromometyl)benzoat (5,0g, 16,24mmol) và NH_4OH (21,07ml, 162mmol) trong môi trường nitơ được gắn xi và khuấy qua đêm.

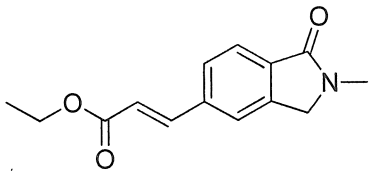
Phản ứng sau đó được lọc để thu được 5-bromoisoindolin-1-on (2,5g, 11,79mmol, hiệu suất 72,6%). LC-MS: *m/z* 212 $(M+H)^+$ 0,98 phút (thời gian lưu).

5-brom-2-metylisoindolin-1-on



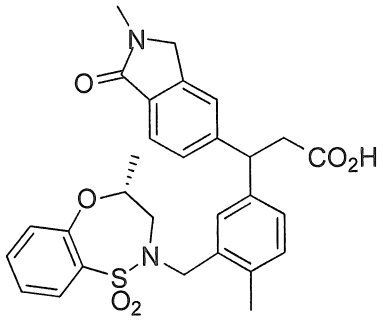
Bổ sung NaH (566mg, 14,15mmol) vào dung dịch chứa 5-bromoisoindolin-1-on (2500mg, 11,79mmol) trong DMF (20ml) trong môi trường nitơ ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt MeI (0,885ml, 14,15mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl nước bão hoà, và chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 5-brom-2-metylisoindolin-1-on (2500mg, 7,30mmol, 61,9% hiệu suất). LC-MS: *m/z* 226 $(M+H)^+$ 1,02 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)acrylat



Hỗn hợp chứa tri-o-tolylphosphin (0,242g, 0,796mmol), etyl acrylat (1,594g, 15,92mmol), 5-brom-2-metylisoindolin-1-on (1,8g, 7,96mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,089g, 0,398mmol), và TEA (2,220ml, 15,92mmol) trong CH_3CN (25,0ml) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được lọc và cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng dầu ête/EtOAc (1/5), để thu được (E)-etyl 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)acrylat (1,02g, 3,95mmol, hiệu suất 49,6%). LC-MS: *m/z* 247 $(M+H)^+$ 1,50 phút (thời gian lưu).

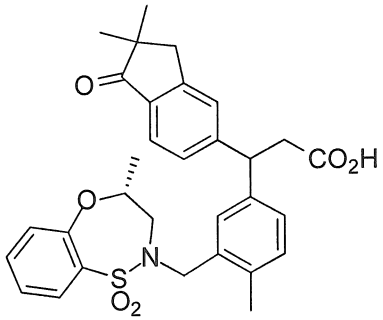
Axit 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



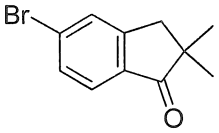
Bổ sung (E)-etyl 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)acrylat (100mg, 0,408mmol), Et_3N (0,170ml, 1,223mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (10,05mg, 0,020mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (271mg, 0,612mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,3ml) và hỗn hợp gia nhiệt ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (6ml). Bổ sung NaOH (3N) (1,087ml, 3,26mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 20 phút (6-2). Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (103,0mg, 0,193mmol, hiệu suất 47,3%). LC-MS *m/z* 535,1 $(M+H)^+$, 0,92 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 255

Axit 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

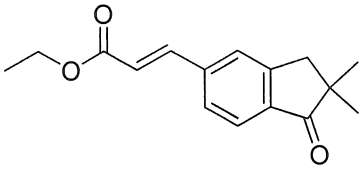


5-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on



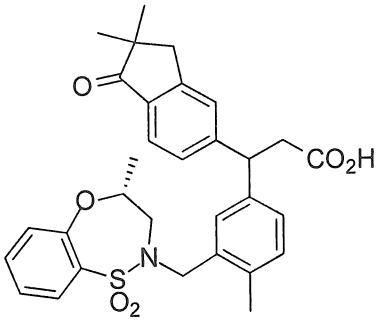
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 1M LiHMDS (95ml, 95mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (5g, 23,69mmol) trong THF (100ml) ở -78°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến -78°C, và bổ sung metyl iodua (7,41ml, 118mmol) và khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl nước bão hoà. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng dầu ête/EtOAc (20/1) để thu được 5-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (5,0g, 17,36mmol, hiệu suất 73,3%). LC-MS: *m/z* 239 $(M+H)^+$ 1,78 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acrylat



Bổ sung etyl acrylat (3,66g, 36,6mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,329g, 1,464mmol) và tri-o-tolylphosphin (0,891g, 2,93mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (3,5g, 14,64mmol) trong Et_3N (90ml, 646mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khí quyển nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và Et_3N được làm cho bay hơi trong chân không. Chất cặn được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng dầu ête/EtOAc (20/1) để thu được (E)-etyl 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acrylat (2,4g, 9,29mmol, hiệu suất 63,5%). LC-MS: *m/z* 259 $(M+H)^+$ 1,81 phút (thời gian lưu).

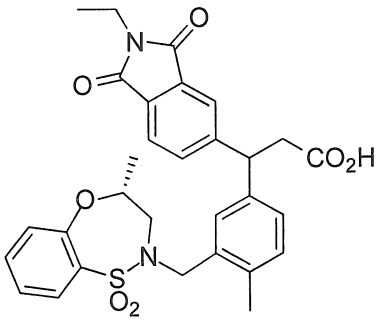
Axit 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



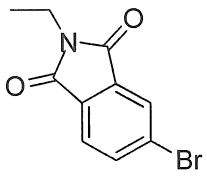
Bổ sung (E)-etyl 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acrylat (100mg, 0,387mmol), Et_3N (0,162ml, 1,161mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (9,54mg, 0,019mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (257mg, 0,581mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,3ml) và hỗn hợp gia nhiệt ở 90°C trong 65 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (6ml). Bổ sung NaOH (3N) (1,032ml, 3,10mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 60°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH ~4, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (118,5mg, 0,216mmol, hiệu suất 55,9%). LC-MS *m/z* 548,3 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 256

Axit 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic

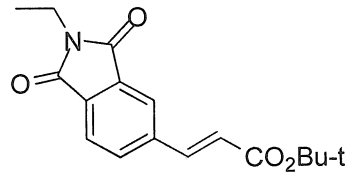


5-brom-2-etylisoindolin-1,3-dion



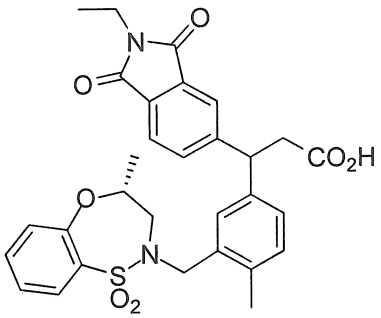
Bổ sung iodoetan (0,606ml, 7,50mmol) vào dung dịch chứa 5-bromoisoindolin-1,3-dion (1130mg, 5mmol) trong THF (25ml) và sau đó từ từ bổ sung NaH (144mg, 6,00mmol). Phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Bổ sung DMF (2ml) vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23giờ. Bổ sung thêm DMF (3ml) vào hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 120 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (20ml), axit hóa bằng HCl (1ml, 1,0 N), chiết bằng EtOAc (3 x 20ml), rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, làm bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 5-brom-2-etylisoindolin-1,3-dion (899,7mg, 3,54mmol, hiệu suất 70,8%). LC-MS *m/z* 254,1 $(M+H)^+$, 0,90 phút (thời gian lưu).

(E)-tert-butyl 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)acrylat



Bổ sung tert-butyl acrylat (0,726ml, 5,00mmol), DIPEA (0,437ml, 2,500mmol), $Pd(OAc)_2$ (22,45mg, 0,100mmol) và tri-o-tolylphosphin (60,9mg, 0,200mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-2-etylisoindolin-1,3-dion (254mg, 1mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong môi trường N_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (E)-tert-butyl 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)acrylat (182,7mg, 0,606mmol, hiệu suất 60,6%). LC-MS *m/z* 302,2 $(M+H)^+$, 1,10 phút (thời gian lưu).

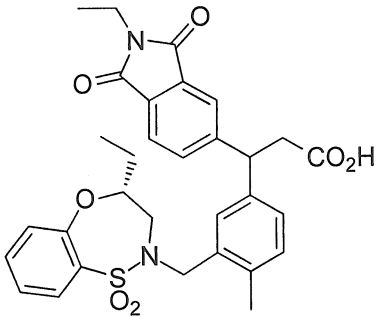
Axit 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic



Bổ sung (E)-tert-butyl 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)acrylat (100mg, 0,332mmol), Et_3N (0,139ml, 0,996mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (8,18mg, 0,017mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-metyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (221mg, 0,498mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,3ml) và hỗn hợp gia nhiệt ở 90°C trong 65,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Chất trung gian này được bổ sung HCl (4,0N trong p-dioxan) (0,830ml, 3,32mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic (66,2mg, 0,118mmol, hiệu suất 35,5%). LC-MS *m/z* 563,2 $(M+H)^+$, 1,09 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 257

Axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)propanoic

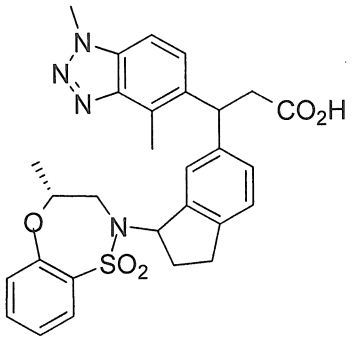


Bổ sung (E)-tert-butyl 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)acrylat (80mg, 0,265mmol), Et_3N (0,111ml, 0,796mmol) và $[RhCl(cod)]_2$ (6,55mg, 0,013mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-2-(2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (182mg, 0,398mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và nước (1,3ml) và hỗn hợp gia nhiệt ở 90°C trong

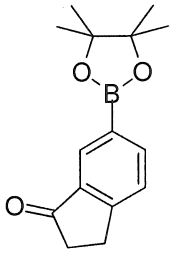
18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không. Bổ sung HCl (4,0 N trong p-dioxan) (0,664ml, 2,65mmol) vào chất trung gian này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)propanoic (77,5mg, 0,134mmol, hiệu suất 50,6%). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 258

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic

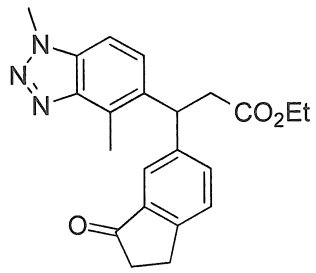


6-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on



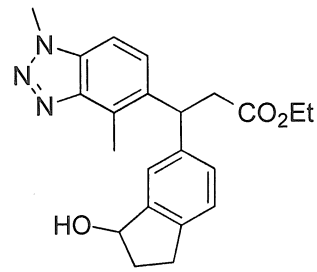
Bổ sung bis(pinacolato)diboron (3,05g, 12,00mmol), KOAc (1,570g, 16,00mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,293g, 0,400mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,688g, 8mmol) trong DMF (16ml) và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,5529g, 4,81mmol, hiệu suất 60,2%). LC-MS *m/z* 259,0 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat



Bổ sung 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,553g, 6,02mmol), Et_3N (1,673ml, 12,00mmol) và $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,099g, 0,200mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,981g, 4mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 23giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,4515g, 0,885mmol, hiệu suất 22,13%). LC-MS *m/z* 378,1 $(M+H)^+$, 0,89 phút (thời gian lưu).

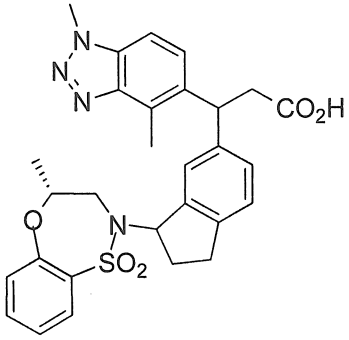
Etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat



Bổ sung $NaBH_4$ (0,100g, 2,66mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,4515g, 0,885mmol) trong THF (2,0ml) sau đó bổ sung từng phần MeOH (500 µl) vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-

(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,3837g, 0,940mmol, hiệu suất 106%). LC-MS *m/z* 380,1 $(M+H)^+$, 0,90 phút (thời gian lưu).

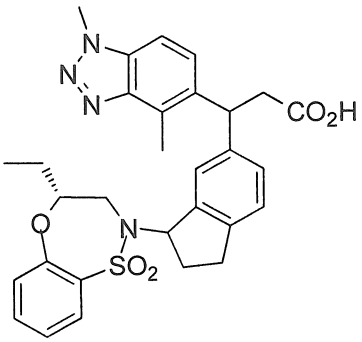
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic



Bổ sung (R)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (80mg, 0,375mmol), PS-PPh_3 (313mg, 0,500mmol) và DIAD (0,097ml, 0,500mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (95mg, 0,250mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2,000ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,625ml, 1,250mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic (54,8mg, 0,096mmol, hiệu suất 38,5%). LC-MS *m/z* 547,3 $(M+H)^+$, 0,96 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 259

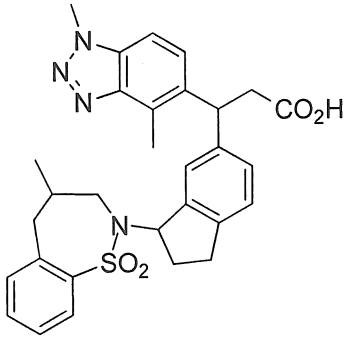
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (170mg, 0,750mmol), PS-PPh_3 (625mg, 1,000mmol) và DIAD (0,194ml, 1,000mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (190mg, 0,500mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó bổ sung tiếp một phần PS-PPh_3 (0,5mmol) và DIAD (0,5mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3,00ml). Bổ sung NaOH (2N) (1,250ml, 2,500mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic (61,6mg, 0,110mmol, hiệu suất 21,97%). LC-MS *m/z* 561,1 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 260

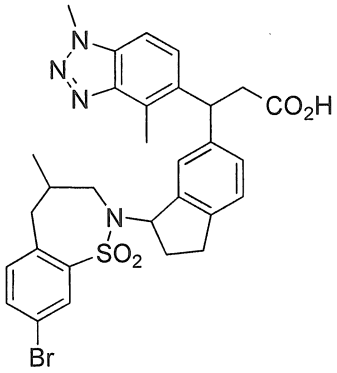
Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic



Bổ sung 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (0,102g, 0,482mmol), PS-PPh_3 (0,603g, 0,965mmol) và DIAD (0,188ml, 0,965mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,122g, 0,322mmol) trong THF (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3,0ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,804ml, 1,608mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic (29mg, 0,053mmol, hiệu suất 16,56%). LC-MS *m/z* 545,3 $(M+H)^+$, 0,99 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 261

Axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

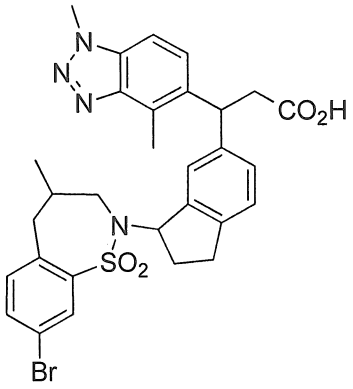


Bổ sung 8-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (86mg, 0,296mmol), PS-PPh_3 (371mg, 0,593mmol) và DIAD (0,115ml, 0,593mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (75mg, 0,198mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,494ml, 0,988mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh

chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (29,4mg, 0,047mmol, hiệu suất 23,85%). LC-MS *m/z* 623,4 $(M+H)^+$, 1,17 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 262

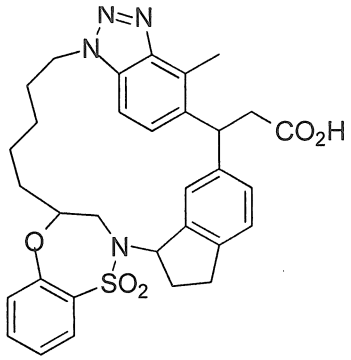
Axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



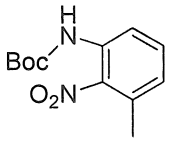
Bổ sung 8-brom-4-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2]thiazepin 1,1-dioxit (86mg, 0,296mmol), PS-PPh_3 (371mg, 0,593mmol) và DIAD (0,115ml, 0,593mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (75mg, 0,198mmol) trong THF (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml). Bổ sung NaOH (2N) (0,494ml, 0,988mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic (23,2mg, 0,037mmol, hiệu suất 18,82%). LC-MS *m/z* 623,3 $(M+H)^+$, 1,09 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 263

Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic

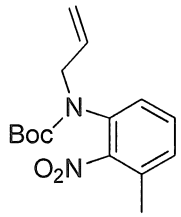


Tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (41,8g, 152mmol) và TEA (21,16ml, 152mmol) vào dung dịch chứa axit 3-metyl-2-nitrobenzoic (25g, 138mmol) trong tert-butanol (250ml) trong môi trường nitơ và khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C, và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (5:95) để thu được tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (30g, 117mmol, hiệu suất 84%). LC-MS: *m/z* 152 (M-100)$^+$ 2,60 phút (thời gian lưu).

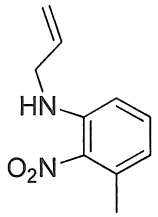
tert-Butyl allyl(3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat



Bổ sung NaH (0,476g, 19,82mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (5g, 19,82mmol) trong DMF (50ml) ở 0°C, và khuấy trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 3-bromoprop-1-en (2,398g, 19,82mmol) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm

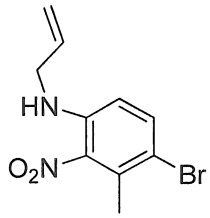
lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc để thu được tert-butyl allyl(3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (4g, 13,68mmol, hiệu suất 69,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (t, 1H), 7,23(d, 1H), 7,14 (bs, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,11 (t, 2H), 4,43 (bs, 1H), 3,83 (bs, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,39 (bs, 9H).

N-Allyl-3-metyl-2-nitroanilin



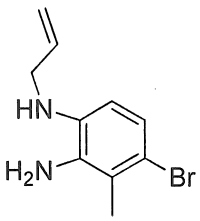
Bổ sung TFA (3,16ml, 41,0mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl allyl(3-metyl-2-nitrophenyl)carbamat (4g, 13,68mmol) trong DCM (40ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô dưới áp suất giảm, được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng DCM (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm dưới áp suất để thu được N-allyl-3-metyl-2-nitroanilin (2g, 10,24mmol, hiệu suất 74,8%). LC-MS: *m/z* 193 $(M+H)^+$ 2,59 phút (thời gian lưu).

N-allyl-4-brom-3-metyl-2-nitroanilin



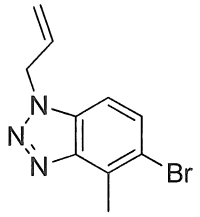
Bổ sung NBS (1,852g, 10,41mmol) vào dung dịch chứa N-allyl-3-metyl-2-nitroanilin (2g, 10,41mmol) trong DMF (25ml) ở 0°C.Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được giảm dưới áp suất và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc:hexan (2:98) để thu được N-allyl-4-brom-3-metyl-2-nitroanilin (1,4g, 4,90mmol, hiệu suất 47,1%). LC-MS: *m/z* 270,93 $(M+H)^+$ 2,84 phút (thời gian lưu).

N1-allyl-4-brom-3-metylbenzen-1,2-diamin



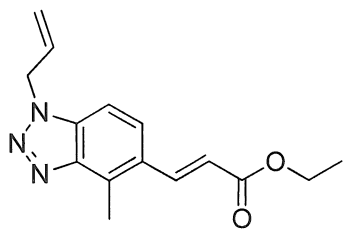
Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$ (1,165g, 5,16mmol) vào dung dịch chứa N-allyl-4-brom-3-metyl-2-nitroanilin (1,4g, 5,16mmol) trong EtOH (20ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô dưới chân không, được làm dừng bằng nước lạnh, điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng dung dịch NaOH 10%, và chiết bằng DCM (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc để thu được N1-allyl-4-brom-3-metylbenzen-1,2-diamin (1g, 4,01mmol, hiệu suất 78%). LC-MS: *m/z* 241 $(M+H)^+$ 2,23phút (thời gian lưu).

1-allyl-5-brom-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



Bổ sung dung dịch natri nitrat bão hòa (3,70g, 43,5mmol) vào dung dịch N1-allyl-4-brom-3-metylbenzen-1,2-diamin (7g, 29,0mmol) trong H_2SO_4 (6,19ml, 116mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C, và được được làm dừng bằng nước lạnh. Chất rắn thu được được lọc và làm khô bằng chân không để thu được 1-allyl-5-brom-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (4g, 15,80mmol, hiệu suất 54,4%). LC-MS: *m/z* 251,89 $(M+H)^+$ 1,08 phút (thời gian lưu).

(E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat



Thử nghiệm 1:

Bổ sung etyl acrylat (1,588g, 15,87mmol), tri-o-tolylphosphin (0,362g, 1,190mmol) và DIPEA (2,77ml, 15,87mmol) được khử khí bằng nitơ trong 20 phút vào dung dịch chứa 1-allyl-5-brom-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1g, 3,97mmol) trong DMF (2ml). Sau đó, bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,045g, 0,198mmol) vào lò phản ứng vi sóng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô tinh chế trên sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (9:91) được rửa giải làm khô trong chân không để thu được (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (400mg, 1,434mmol, hiệu suất 36,1%). LC-MS: *m/z* 271,98 $(M+H)^+$ 1,06 phút (thời gian lưu).

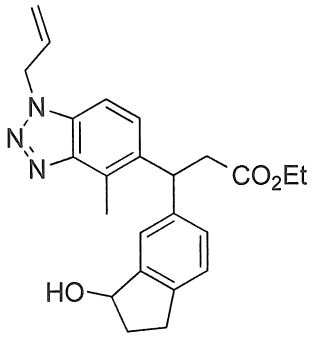
Thử nghiệm 2:

Bổ sung etyl acrylat (4,77g, 47,6mmol), tri-o-tolylphosphin (1,087g, 3,57mmol) và DIPEA (8,31ml, 47,6mmol) vào dung dịch chứa 1-allyl-5-brom-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (3 g, 11,90mmol) trong DMF (3ml). Hỗn hợp được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, sau đó bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,134g, 0,595mmol) vào lò phản ứng vi sóng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thô được tinh chế trên sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc:hexan (9:91) để thu được (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (1,7g, 5,88mmol, hiệu suất 49,4%).

Tinh chế cuối cùng:

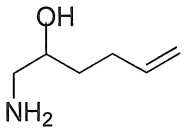
Các sản phẩm đích (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat được kết hợp và nghiền thành bột với Et_2O để thu được (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (2,0g, 7,31mmol). LC-MS: *m/z* 272,12 $(M+H)^+$ 2,34 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat



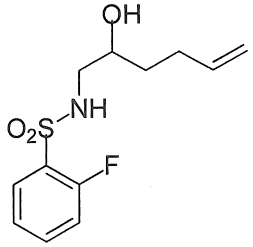
Bổ sung 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (0,3624g, 1,393mmol), Et_3N (0,385ml, 2,76mmol) và $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,023g, 0,046mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,250g, 0,921mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,1877g, 0,463mmol, hiệu suất 50,2%). LC-MS *m/z* 406,1 $(M+H)^+$, 0,98 phút (thời gian lưu).

1-aminohex-5-en-2-ol



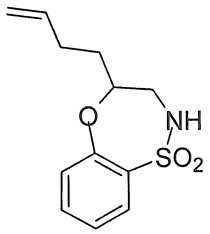
Bổ sung NH_4OH (4,63ml, 33,3mmol) vào dung dịch chứa 2-(but-3-en-1-yl)oxiran (0,751ml, 6,65mmol) trong CH_3CN (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ trước khi được cho bay hơi đến khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165g, 6,22mmol, hiệu suất 93%). LC-MS *m/z* 115,8 $(M+H)^+$, 0,18 phút (thời gian lưu).

2-flo-N-(2-hydroxyhex-5-en-1-yl)benzensulfonamit



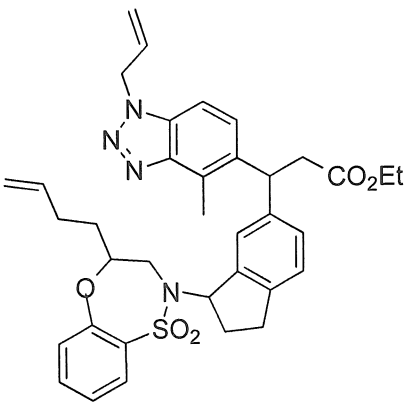
Bổ sung kali cacbonat (1,290g, 9,33mmol) và 2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (0,906ml, 6,84mmol) vào dung dịch chứa 1-aminohex-5-en-2-ol (0,7165g, 6,22mmol) trong THF (12,00ml) và nước (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 2-flo-N-(2-hydroxyhex-5-en-1-yl)benzensulfonamit (1,0917g, 3,99mmol, hiệu suất 64,2%). LC-MS *m/z* 273,9 $(M+H)^+$, 0,72 phút (thời gian lưu).

4-(but-3-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



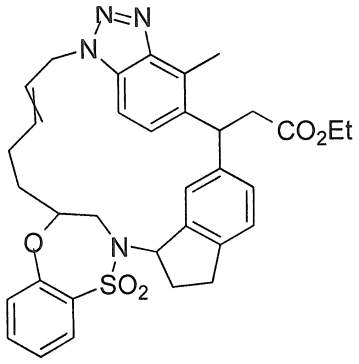
Bổ sung KOtBu (1,342g, 11,96mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-N-(2-hydroxyhex-5-en-1-yl)benzensulfonamit (0,741ml, 3,99mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (20ml). Phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O (80ml) và HCl (40ml, 1N), chiết bằng EtOAc (200 + 2 x 100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn 4-(but-3-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,6525g, 2,58mmol, hiệu suất 64,6%). LC-MS *m/z* 253,9 $(M+H)^+$, 0,85phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat



Bổ sung 4-(but-3-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,176g, 0,694mmol), PS-PPh_3 (0,579g, 0,926mmol) và DIAD (0,180ml, 0,926mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,1877g, 0,463mmol) trong THF (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cho bay hơi xuống dưới, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,2716g, 0,424mmol, hiệu suất 92%). LC-MS *m/z* 641,4 $(M+H)^+$, 1,30 phút (thời gian lưu).

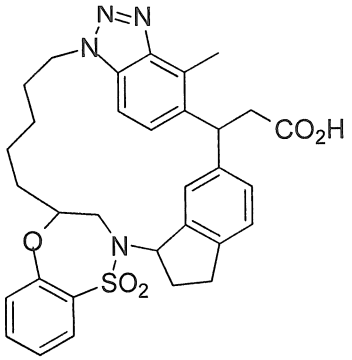
Etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat



Bổ sung benzyliden-bis(trixyclohexylphosphin)-dicloruteni (0,018g, 0,021mmol) trong DCM (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,1358g, 0,212mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 69 giờ, mà trong thời gian đó bổ sung thêm chất xúc tác thế hệ thứ 2 Grubbs (18mg) ở giờ thứ 27 và bổ sung một lần nữa chất xúc tác thế hệ thứ 2 Grubbs (9mg) ở giờ thứ 52. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống dưới, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat (45,7mg,

0,075mmol, hiệu suất 35,2%). LC-MS *m/z* 613,1 $(M+H)^+$, 1,17 và 1,20 phút (thời gian lưu).

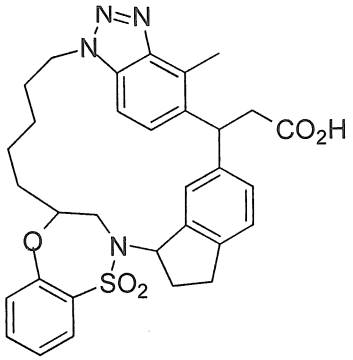
Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic



Bổ sung 20% $Pd(OH)_2$ (1,031mg, 7,34μmol) vào dung dịch chứa etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat (45mg, 0,073mmol) trong MeOH (7,00ml) và huyền phù thu được được khuấy trong môi trường hydro trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3ml). Bổ sung NaOH (2N) (14,69mg, 0,367mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là chất đồng phân axit 1 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic (5,5mg, 9,37μmol, hiệu suất 12,76%). LC-MS *m/z* 587,3 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 264

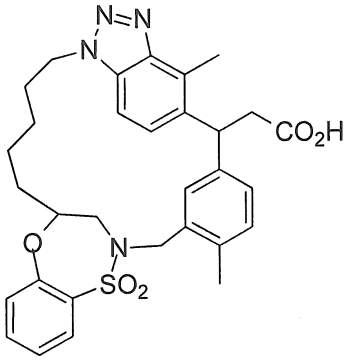
Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptacyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}acetic



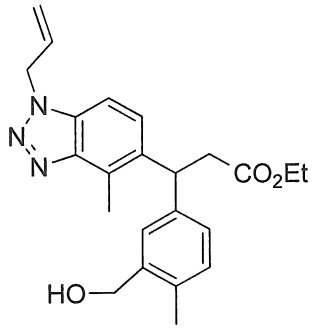
Bổ sung 20% $Pd(OH)_2$ (1,031mg, 7,34µmol) vào dung dịch chứa etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat (45mg, 0,073mmol) trong MeOH (7,00ml) và huyền phù thu được khuấy trong môi trường hydro trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (3ml). Bổ sung NaOH (2N) (14,69mg, 0,367mmol vào dung dịch thu được và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, cho bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn chất đồng phân là axit 2 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2},^{11},1^{20},^{24},0^{4},^{9},0^{17},^{21},0^{29},^{32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic (6,1mg, 10,40µmol, 14,16%). LC-MS *m/z* 587,3 $(M+H)^+$, 1,03 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 265

Axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexacyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-yl}acetic

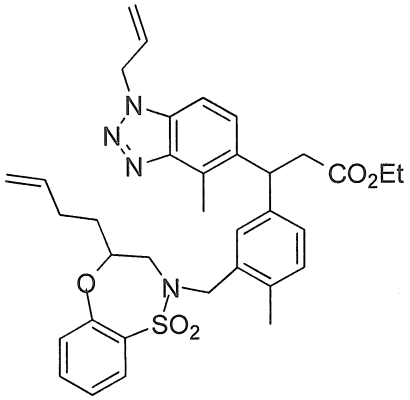


Etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat



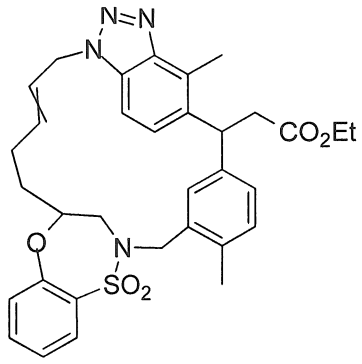
Bổ sung axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,400g, 2,410mmol), Et_3N (0,462ml, 3,32mmol) và $[Rh(cod)Cl]_2$ (0,027g, 0,055mmol) vào dung dịch chứa (E)-etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (0,3g, 1,106mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) và nước (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở 90°C trong 16 giờ trước khi bổ sung thêm axit (3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)boronic (0,2g) và khuấy ở 90°C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khô trong chân không, và được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,2107g, 0,535mmol, hiệu suất 48,4%). LC-MS *m/z* 394,2 $(M+H)^+$, 0,97 phút (thời gian lưu).

Etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat



Bổ sung 4-(but-3-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (0,203g, 0,803mmol), PS-PPh_3 (1,004g, 1,606mmol) và DIAD (0,312ml, 1,606mmol) vào dung dịch etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,2107g, 0,535mmol) trong THF (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cho bay hơi xuống dưới để thu được sản phẩm thô mong muốn etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,4815g, 0,766mmol, hiệu suất 143%). LC-MS *m/z* 629,3 $(M+H)^+$, 1,32 phút (thời gian lưu).

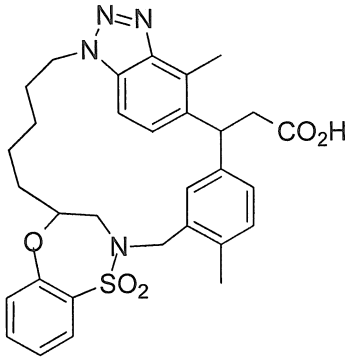
Etyl 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,$1^{3,7}$,$1^{9,13}$,$0^{12,16}$,$0^{24,29}$]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetat



Bổ sung benzylidene-bis(trixyclohexylphosphin)-dicloruthenium (0,065g, 0,076mmol) trong DCM (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (0,24g, 0,382mmol) trong DCM (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở điều kiện hồi lưu trong 45 giờ, mà trong thời gian đó bổ sung thêm chất xúc tác thế hệ thứ 2 Grubbs (65mg) ở giờ thứ 21. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống dưới, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trước khi tinh chế thêm bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn etyl 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetat (106,7mg, 0,178mmol, hiệu suất 46,5%). LC-MS *m/z* 601,1 $(M+H)^+$, 1,16 và 1,21 phút (thời gian lưu).

Axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-yl}axetic

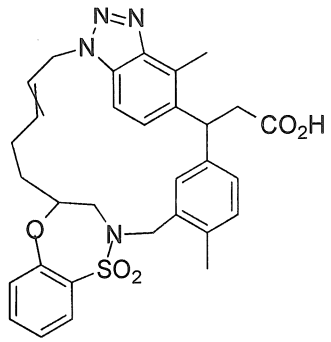


Dung dịch chứa etyl 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetat (56,7mg, 0,094mmol) được khử bằng 20% $Pd(OH)_2$ (13,26mg, 0,094mmol) trong môi trường hydro trong hỗn hợp bao gồm MeOH (30ml) và DCM (5,0ml) sử dụng H-CUBE. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cho bay hơi xuống dưới. Chất trung gian này được hòa tan lại trong MeOH (2ml) sau đó bổ sung NaOH (2N) (18,88mg, 0,472mmol) trước khi được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, làm bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn chất đồng phân 1 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-

3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-yl}axetic axit (24,6mg, 0,043mmol, hiệu suất 45,4%). LC-MS *m/z* 575,4 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 266

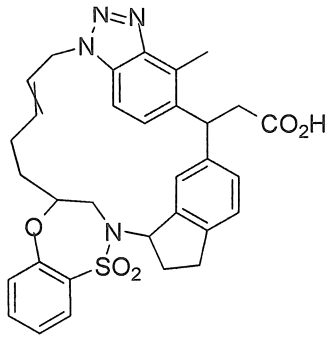
Axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexacyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{2,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}acetic



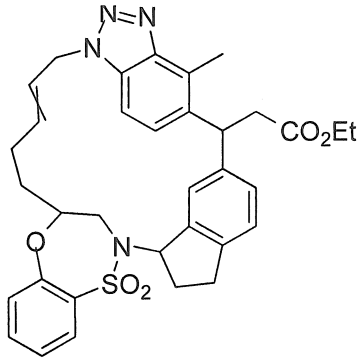
Bổ sung NaOH (2N) (16,65mg, 0,416mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetat (50mg, 0,083mmol) trong MeOH (2ml) và huyền phù thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là chất đồng phân axit 1 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20,8,1,1^{3,7},1^{9,13},0^{12,16},0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetic (8,2mg, 0,014mmol, hiệu suất 17,20%). LC-MS *m/z* 573,3 $(M+H)^+$, 1,00 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 267

Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptacyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}acetic

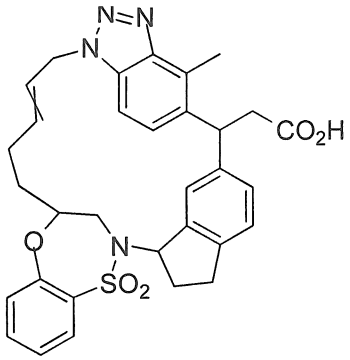


Etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat



Bổ sung benzyliden-bis(trixyclohexylphosphin)-dicloruteni (0,046g, 0,054mmol) trong DCM (1ml) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-allyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-(but-3-en-1-yl)-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoat (0,3442g, 0,537mmol) trong DCM (50ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở điều kiện hồi lưu trong 48 giờ, mà trong thời gian đó bổ sung thêm chất xúc tác thế hệ thứ 2 Grubbs (46mg) ở giờ thứ 24. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống dưới, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat (42,7mg, 0,070mmol, hiệu suất 12,97%. LC-MS *m/z* 613,1 $(M+H)^+$, 1,20 phút (thời gian lưu).

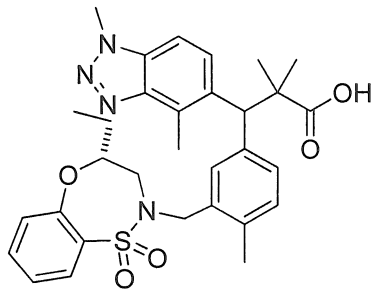
Axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetic



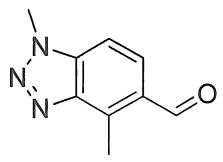
Bổ sung NaOH (2N) (14,69mg, 0,367mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetat (45mg, 0,073mmol) trong MeOH (2ml) và huyền phù thu được được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1N) đến độ pH ~5, bay hơi đến khô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là chất đồng phân axit 1 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24,5,2,1^{2,11},1^{20,24},0^{4,9},0^{17,21},0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetic (5,4mg, 9,24µmol, hiệu suất 12,58%). LC-MS *m/z* 585,3 $(M+H)^+$, 0,94 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 268

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

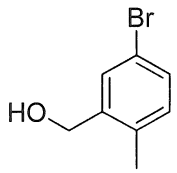


1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt



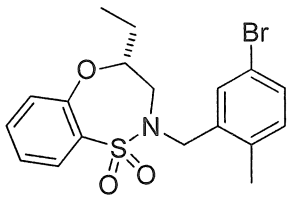
Dung dịch chứa n-BuLi (1,6M trong hexan) (7,36ml, 11,78mmol) và etylmagiê bromua (1,0M trong hexan) (8,49ml, 8,49mmol) được pha loãng bằng toluen (30ml) và làm lạnh đến -78°C. Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 40 phút sau thời gian bổ sung dung dịch chứa 5-brom-1,4-dimetyl-1Hbenzo[d][1,2,3]triazol (2,4g, 10,62mmol) trong THF (10,00ml). Dung dịch có mầu sẫm thu được được khuấy trong 1 giờ trong suốt thời gian mà bồn lạnh được làm nóng lên -15°C. Bổ sung DMF (4,97ml, 64,2mmol) vào dung dịch này và dung dịch thu được được khuấy ở -15 đến -10°C trong 1 giờ và sau đó loại bỏ bồn lạnh. Sau 1,5 giờ tiếp theo, phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch NH_4Cl bão hòa (25ml) và pha loãng bằng nước (50ml) và EtOAc (50ml). Các lớp được tách và pha nước chiết bằng EtOAc (100ml). Các hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel có hexan etylaxetat để thu được 1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (1,07g, 5,92mmol, hiệu suất 55,8%) ở dạng chất rắn mầu hổ phách. LC-MS *m/z* 175,9 $(M+H)^+$, 0,58 phút (thời gian lưu).

(5-brom-2-metylphenyl)metanol



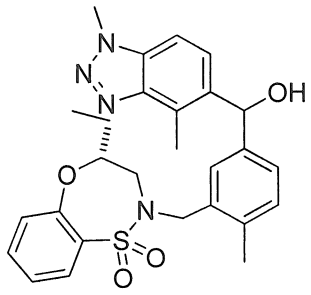
Bổ sung nhỏ giọt LAH (46,5ml, 46,5mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa axit 5-brom-2-metylbenzoic (10,0g, 46,5mmol) trong THF (50ml) ở 0°C. Sau 0,5 giờ, phản ứng chuyển thành mầu trắng sữa và sau đó khuấy trong 1,5 giờ nữa. Phản ứng sau đó được được làm dừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt Na_2SO_4 bão hòa trong nước ở 0°C. Phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (100ml) và nước (100ml). Pha hữu cơ được tách từ pha nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế qua sắc ký silica gel có hexan etylaxetat để thu được (5-brom-2-metylphenyl)metanol (7,3g, 34,1mmol, hiệu suất 73,4%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 182,8 $(M-OH)^+$, 0,78 phút (thời gian lưu).

(R)-2-(5-brom-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung tributylphosphin (1,227ml, 4,97mmol) vào dung dịch chứa (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (593mg, 2,61mmol), (5-brom-2-metylphenyl)metanol (500mg, 2,487mmol) và ADDP (1255mg, 4,97mmol) trong THF khô (35ml). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được tinh chế qua sắc ký silica gel có hexan EtOAc để thu được (R)-2-(5-brom-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (825mg, 1,608mmol, hiệu suất 64,7%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 410,0 $(M+H)^+$, 1,31 phút (thời gian lưu).

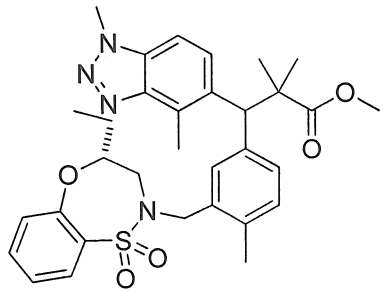
(4R)-2-(5-((1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(hydroxy)metyl)-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung n-buli (0,658ml, 1,053mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-2-(5-brom-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (360mg, 0,877mmol) trong THF khô (24ml) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút sau đó bổ sung 1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (184mg, 1,053mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và được làm ấm dần đến 0°C trong 30 phút tiếp theo. Sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (10ml) và pha loãng bằng EtOAc (20ml). Hai pha được tách và pha hữu cơ được cô trong chân không. Chất cặn được được tinh chế bằng HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được (4R)-2-(5-((1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(hydroxy)metyl)-2-

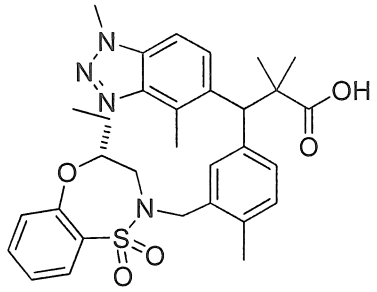
metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (250mg, 0,395mmol, hiệu suất 45,0%) dưới dạng bọt mầu trắng. LC-MS *m/z* 507,1 $(M+H)^+$, 1,06 phút (thời gian lưu).

Metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat



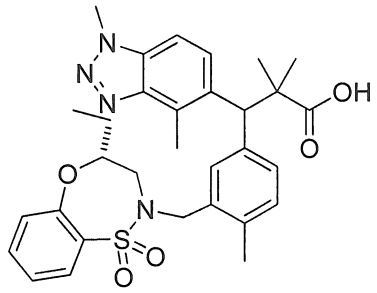
Bổ sung titan tetraclorua (0,099ml, 0,099mmol) vào dung dịch chứa (4R)-2-(5-((1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(hydroxy)metyl)-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (50mg,0,099mmol) trong DCM khô (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và bổ sung ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (0,040ml, 0,197mmol) để duy trì phản ứng ở 0°C và khuấy trong 20 phút nữa. Phản ứng sau đó được được làm dừng bằng bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chất kết tủa mầu trắng tạo thành. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng DCM (10ml) và lớp hữu cơ được tách và cô. Chất cặn được được tinh chế qua sắc ký silica gel có hexan etylaxetat để thu được metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2Hbenzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (49mg,0,083mmol, hiệu suất 84%) ở dạng chất rắn không mầu. LC-MS *m/z* 591,2 $(M+H)^+$, 1,30 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bổ sung LiOH (2,230mg, 0,093mmol) được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (55mg, 0,093mmol) trong THF (2ml) và nước (2,000ml). Phản ứng không xảy ra vì thế phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ. Một lần nữa phản ứng không xảy ra. Phản ứng được chuyển vào bình vi sóng 20ml và hgia nhiệt đến 100°C trong 30 phút. Phản ứng chỉ đi khoảng 30%, vì thế phản ứng được đặt vào lò phản ứng vi sóng một lần nữa và lần này được gia nhiệt đến 125°C trong 60 phút. Phản ứng được trung hoà bằng HCl 1N và được tinh chế bằng HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (30mg, 0,052mmol, hiệu suất 55,9%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 577,2 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

Axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (Quy trình tổng hợp theo cách khác)

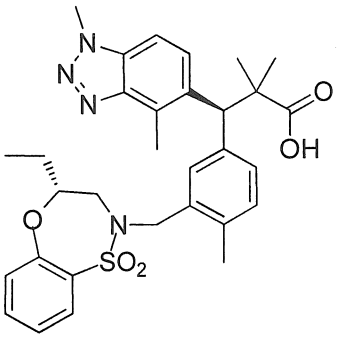


Bổ sung ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (0,136ml, 0,671mmol) và titan tetraclorua (0,336ml, 0,336mmol) vào dung dịch chứa (4R)-2-(5-((1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(hydroxy)metyl)-2-metylbenzyl)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (170mg, 0,336mmol) trong

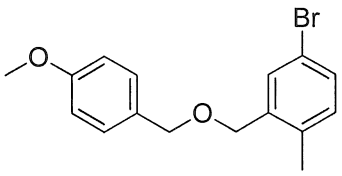
DCM khô (6ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở thời gian mà hỗn hợp phản ứng được cô và hòa tan lại trong MeOH (6ml) và chuyển vào bình vi sóng. Sau đó bổ sung dung dịch chứa LiOH (48,2mg, 2,013mmol) trong nước (3ml) vào dung dịch. Hỗn hợp mầu trắng đục tạo thành, vì thế bổ sung THF (3ml) để hòa tan chất trung gian tốt hơn. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 125°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa sử dụng axit formic và cô. Chất cặn được được tinh chế qua HPLC pha đảo CH_3CN/H_2O (0,1% TFA) để thu được axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (75,2mg, 0,130mmol, hiệu suất 38,9%) ở dạng chất rắn mầu trắng. LC-MS *m/z* 577,2 $(M+H)^+$, 1,13 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 269

Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



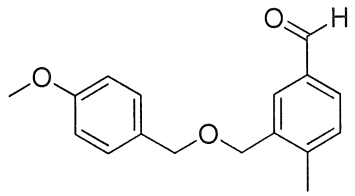
4-brom-2-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1-metylbenzen



Bổ sung NaH (21,88g, 547mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (5-brom-2-metylphenyl)metanol (100g, 497mmol) trong DMF khô (800ml). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, bổ sung 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (82g, 522mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng Et_2O (200ml) và nước (200ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (300ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất

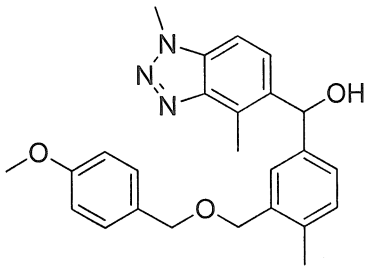
giảm. Chất cặn được được tinh chế qua cột silica gel (dầu ête:EtOAc=10:1) để thu được 4-brom-2-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1-metylbenzen (140g, 436mmol, hiệu suất 88%) ở dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 2,27 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 4,49 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,8, 2H), 6,94 (d, J = 8,4, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,54 (d, J = 2, 1H).

3-(4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylbenzaldehyt



Bổ sung cẩn thận n-buli (120ml, 299mmol) vào dung dịch 4-brom-2-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1-metylbenzen (80g, 249mmol) được khuấy trong THF (800ml) ở -78°C dưới N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 65 phút, và sau đó bổ sung DMF (38,6ml, 498mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C đến 25°C trong another 30 phút. Hỗn hợp được được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (300ml), và chiết bằng EtOAc (2 x 500ml), lớp hữu cơ được được rửa bằng nước (300ml) và nước muối (2 x 100ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Chất cặn được rửa bằng dầu ête:EtOAc =10/1 (2000ml) để thu được sản phẩm mong muốn 3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylbenzaldehyt (50g, 185mmol, hiệu suất 74,3%) ở dạng chất rắn. LC-MS m/z 288,1 $(M+H_2O)^+$, 2,04 phút (thời gian lưu).

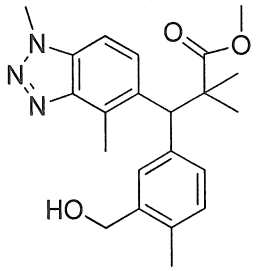
(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)metanol



Bổ sung t-butyl lithi (147ml, 191mmol) vào dung dịch 5-brom-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (36g, 159mmol) được khuấy trong THF khô (500ml) ở -78°C dưới sự bảo vệ của N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ sau thời gian mà bổ sung dung dịch 3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylbenzaldehyt

(43,0g, 159mmol) trong THF khô (500ml). Nó được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ, sau đó làm ấm đến RT và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (100ml) vào hỗn hợp và hỗn hợp chiết bằng EtOAc (2 x 300ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Sản phẩm thô thu được ở dạng dầu và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc : dầu ête =1:5) để thu được (1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)metanol (24g, 57,5mmol, hiệu suất 36,1%) ở dạng dầu trong. LC-MS m/z 418,2 $(M+H)^+$, 2,05 (thời gian lưu).

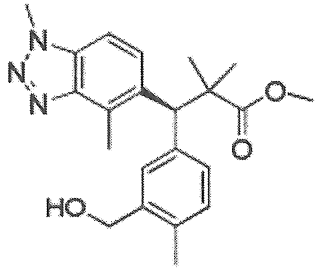
Metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat



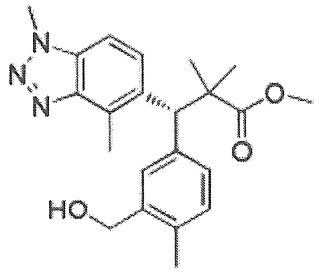
Bổ sung ((1-metoxy-2-metylprop-1-en-1-yl)oxy)trimetylsilan (12,53g, 71,9mmol) vào dung dịch chứa (1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)metanol (15,0g, 35,9mmol) trong DCM (250,0ml) . Bổ sung từ từ titan tetraclorua (3,96ml, 35,9mmol) trong DCM (20ml) vào phản ứng ở 0°C dưới sự bảo vệ của N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dưới sự bảo vệ của N_2, sau đó được làm nóng đến RT và khuấy liên tục trong 4 giờ. Phản ứng được rót vào 100ml chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa ở 0°C và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi lọc và cô, chất cặn được được tinh chế bằng côt silica ngắn (rửa giải bằng dầu ête:EtOAc =1:1) để thu được metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (3,0g, 7,63mmol, hiệu suất 21,23%) ở dạng chất rắn. LC-MS m/z 382,2 $(M+H)^+$, 1,82 (ret.time).

(S)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat và (R)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Chất đồng phân 1



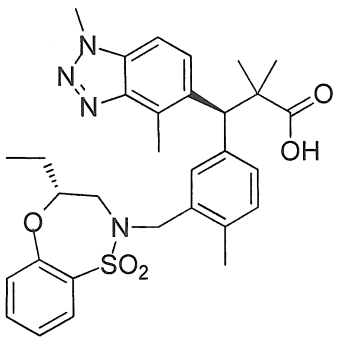
Chất đồng phân 2

Metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (4,5g, 11,80mmol) được tách bằng SFC bất đối để thu được (S)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (1,4g, 29,6%, chất đồng phân 1) và (R)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (1,1g, 23,22%, chất đồng phân 2).

Chất đồng phân 1 ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,32 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, J = 9,2, 1H).

Chất đồng phân 2 ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,24 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,2, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4, 1H).

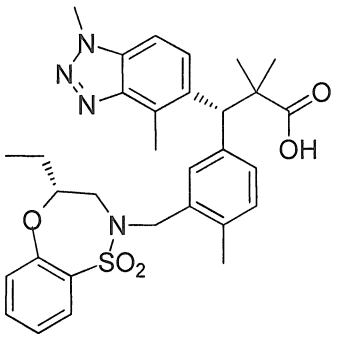
Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (134mg, 0,590mmol), PS-PPh_3 (492mg, 0,786mmol) và sau đó DIAD (0,153ml, 0,786mmol) vào dung dịch chứa (S)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (150mg, 0,393mmol) trong THF (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô trong chân không, và hòa tan lại trong MeOH (6,00ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,786ml, 2,359mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Bổ sung THF (2ml) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Bổ sung LiOH (47,1mg, 1,966mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 130°C trong 1 giờ, sau đó ở 140°C trong 2 giờ, và một lần nữa ở 140°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, cô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (106,1mg, 0,184mmol, hiệu suất 46,8%). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,12 phút (thời gian lưu).

Ví dụ 270

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

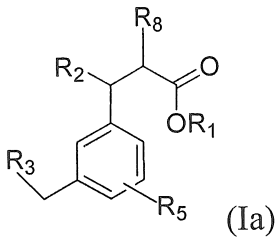


Bổ sung (R)-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit (44,7mg, 0,197mmol), PS-PPh_3 (164mg, 0,262mmol) và sau đó DIAD (0,051ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa (R)-metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (50mg, 0,131mmol) trong THF

(2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được lọc, và cô trong chân không. Chất cặn thu được được hòa tan lại trong MeOH (2,00ml) và THF (1ml). Bổ sung NaOH (3N) (0,262ml, 0,786mmol) và LiOH (15,69mg, 0,655mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng ở 140°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (3N) đến độ pH 4~5, cô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn là axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (25,2mg, 0,044mmol, hiệu suất 33,3%). LC-MS *m/z* 577,4 $(M+H)^+$, 1,07 phút (thời gian lưu).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó:

R_1 là hydro, CH_2 $C(O)N(R_7)_2$, CH_2-(4-metyl-1,3 dioxol-2-on), C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-5} alkyl-$N(R_7)_2$, $(CH_2)_n$–morpholinyl, $(CH_2)_n$-furyl, CH_2-O-C(O)–C_{1-5} alkyl, $(CH_2)_n$–imidazolyl, $(CH_2)_n$–pyrolidinyl, $(CH_2)_n$-piperidyl hoặc 2-oxotetrahydrofura-3-nyl;

trong đó morpholinyl, và piperidyl là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-3} alkyl; và pyrolidinyl, imidazolyl và furyl là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, halo, và O-C_{1-3} alkyl;

R_2 là phenyl, không được thế hoặc được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ CN, F, $C(O)NH_2$, $C(O)CH_3$), O-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl, CF_3, và O-CF_3; hoặc

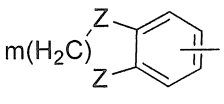
benzotriazolyl, mà là không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, F, Cl, CF_3, OCF_3 và C_{1-3} alkyl; hoặc

$(CH_2)_n$-triazolyl mà là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl và -CH_2-phenyl; hoặc

pyridyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, F, OCH_3, và =O; hoặc

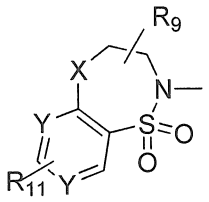
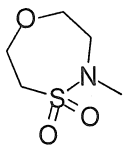
triazolo pyridyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ -O-C_{1-3} alkyl, F, và C_{1-3} alkyl;

R_3 là R_4-SO_2–$N(R_6)$-;

R_4 là phenyl, C_{5-6} xycloalkyl, thienyl, imidazolyl, pyridyl, piperidyl, tetrahydro–2H-pyranyl, C_{1-3} alkyl hoặc 

;

mỗi trong số chúng là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_{1-3} alkyl, NH–C (O)-CH_3, O-C_{1-3}alkyl, C(O)-CH_3, =O, và OH;

hoặc R_3 là  hoặc  ;

X là CH_2, NR_6 hoặc O;

Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện một Y là CH;

Z độc lập là O, CH_2, hoặc NR_{10};

R_5 là hydro, C_{1-3} alkyl, Cl, F, hoặc CF_3

R_6 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_7 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_8 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_9 là hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R_{10} là C(O)-CH_3;

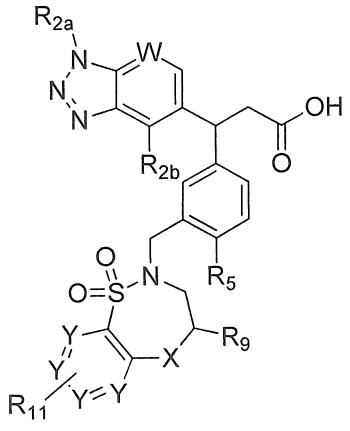
R_{11} là hydro hoặc F;

n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; và

m là 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ib):



(Ib)

trong đó:

W là N hoặc CR_{2c};

X là CH_2, NR_9 hoặc O;

mỗi Y độc lập là N hoặc CH; với điều kiện là không nhiều hơn một Y là N;

R_{2a} là metyl hoặc etyl;

R_{2b} là hydro, -F, metyl, hoặc $-CF_3$;

R_{2c} là hydro hoặc metoxy;

R_5 là hydro, -F, -Cl, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$;

mỗi R_9 độc lập là hydro, metyl, hoặc etyl; và

R_{11} là hydro, halo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C_{1-3}$ alkyl-NH_2, $-C_{1-3}$ alkyl-N(C_{1-3} alkyl)$_2$, hoặc $-C_{1-3}$ alkyl-NH-C(O)-O-C_{1-4} alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

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

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((3-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((N-(2-hydroxyetyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axiy 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit (3R)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (3S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((5-etyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-etyl-3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metoxyphenyl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((N,4-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((N,3-dimetylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((3-axetamido-N-metylphenylsulfonamido)metyl)-4-clophenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((N-metylxyclohexansulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((N-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamido)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit (3R)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit (3S)-3-{4-clo-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit (3R)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

axit (3S)-3-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(tetrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4,4-dioxido-1,4,5-oxathiazepan-5-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-florophenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-florophenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-flo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-metoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3,7-dimetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3,5-dimetoxyphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-metoxy-5-(triflorometoxy)phenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-flo-1,7-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-flo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylxyclopentanesulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

2-(dimetylamino)-2-oxoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

(5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-hydroxyetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-(dimetylamino)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-morpholinoetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dimetylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-oxotetrahydrofuran-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

((3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoyl)oxy)metyl pivalat;

2-(1H-imidazol-1-yl)etyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dietylamino)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

4-(dimetylamino)butyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(pyrolidin-1-yl)propyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-(dimetylamino)propan-2-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-morpholinopropyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-hydroxypropyl)-2-metylbenzyl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin 1,1-dioxit;

metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

metylpyrolidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-metylpiperidin-3-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

((S)-1-metylpyrolidin-2-yl)metyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

pyrolidin-3-ylmetyl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

1-metylpiperidin-4-yl 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoat;

3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-metyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)propanoic;

etyl 3-(3-((N-isopropylphenylsulfonamido)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-clo-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

axit 2-metyl-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((N-metylphenylsulfonamido)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-4-(triflorometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)propanoic;

axit 3-{4-clo-3-[(N-metylmethanesulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

metyl 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoat;

axit 3-{4-clo-3-[(N-propylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit 3-{4-clo-3-[(N-etylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit 3-{4-clo-3-[(N-metylpyridin-3-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit 3-{4-clo-3-[(N-metyl-1,5-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonamido)metyl]phenyl}-3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-clo-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido) metyl]phenyl}propanoic;

axit 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic; và

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-{4-metyl-3-[(N-metylbenzensulfonamido)metyl]phenyl}propanoic;

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (3R)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic; và

axit (3S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic.

5. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)propanoic;

axit (4R)-2-(5-(1-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metylbenzyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin 1,1-dioxit;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[2,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydropyrido[4,3-f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 6-(benzyl(metyl)amino)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-oxohexanoic;

axit 3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(4-flo-2-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-6-(metylamino)-6-oxohexanoic;

axit 3-(2-((dimetylamino)metyl)-4-flo-6-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic;

axit 3-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 6-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)hexanoic;

axit 3-(3-((7-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(pyridin-3-yl)pentanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(o-tolyl)pentanoic;

axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metylisoindolin-5-yl)propanoic;

axit 3-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 6-metyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)heptanoic;

axit 3-(3-(((R)-8-clo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-8-Xyano-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-8-carbamoyl-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(5-((Dimetylamino)metyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 2-amino-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxido-4,5-dihydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxidohexahydro-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((2,2-dioxido-1H-benzo[d][1,2]thiazin-3(4H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((3,3-dioxidooctahydrobenzo[d][1,2]thiazepin-2(1H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(p-tolyl)pentanoic;

axit 3-(2,4-Diflophenyl)-3-(3-((7-(3-(dimetylamino)propyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)propanoic;

axit 3-(2-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-2-metyl-3-(4-metyl-3-((5-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2,5]thiadiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-metylpentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 5-metoxy-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-xyclopentyl-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-(triflorometyl)phenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-9-flo-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit (S)-3-(7-metoxy-1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((7-metoxy-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflorometyl)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-((4-metyl-1,1-dioxido-7-(triflorometoxy)-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-florophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((S)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-((1,1-Dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)phenyl)pentanoic;

axit 5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-((8-flo-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)pentanoic;

axit 3-(3-((7-(3-Aminopropyl)-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(3-((4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3,4-Diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3,4,5-triflorophenyl)propanoic;

axit 3-(3-Florophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-phenylpropanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(o-tolyl)propanoic;

axit 3-(4-Florophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-clophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-carbamoyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(4-axetylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 4-(2-Carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic;

axit 5-(2-carboxy-1-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)etyl)-2-(etylcarbamoyl)benzoic;

axit 3-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

axit 3-(1-(3-((Tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(4-(metylthio)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)-3-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

metyl 3-(1-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoat;

axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(4-axetyl-2-metylphenyl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

axit 3-(2-metyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(2,2-dimetyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-3-(4-metyl-3-(((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)phenyl)propanoic;

axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(2-etyl-1,3-dioxoisoindolin-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-metyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 3-(3-(8-brom-4-metyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-decaen-25-yl}axetic;

axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-decaen-8-yl}axetic;

axit 2-{4,32-dimetyl-30,30-dioxo-23-oxa-30λ^6-thia-1,14,15,16-tetraazahexaxyclo[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-undecaen-8-yl}axetic;

axit 2-{34-metyl-3,3-dioxo-10-oxa-3λ^6-thia-2,17,18,19-tetraazaheptaxyclo[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]pentatriaconta-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-undecaen-25-yl}axetic;

axit 3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic; và

axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất mà là axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất mà là axit 3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất mà là axit (S)-3-(3-(((R)-4-etyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-b][1,4,5]oxathiazepin-2-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1-etyl-4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và tá dược dược dụng.