(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) **1-0035812**

(51)[7] **C07D 471/18**; A61K 31/506; C07D 487/18; C07D 487/08; A61K 31/4184; A61K 31/55

(13) **B**

(21) 1-2019-06017
(22) 24/04/2018
(86) PCT/EP2018/060489 24/04/2018
(87) WO 2018/197503 A1 01/11/2018
(30) 17168027.5 25/04/2017 EP
(45) 25/05/2023 422
(43) 25/09/2020 390A

(73) 1. UCB BIOPHARMA SPRL (BE)
Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, Belgium
2. SANOFI (FR)
54 rue la Boétie, 75008 Paris, France

(72) BROOKINGS, Daniel Christopher (GB); DE HARO GARCIA, Teresa (ES); FORICHER, Yann (FR); HORSLEY, Helen Tracey (GB); HUTCHINGS, Martin Clive (GB); JOHNSON, James Andrew (GB); MACCOSS, Malcolm (US); XUAN, Mengyang (CN); ZHU, Zhaoning (US).

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)

# (54) HỢP CHẤT IMIDAZOL NĂM VÒNG NGƯNG TỤ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất này, là chất điều biến hiệu nghiệm có hoạt tính TNFα ở người, trong đó có lợi trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau ở người, bao gồm rối loạn viêm và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ, rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và rối loạn ung thư.

**Lĩnh vực sử dụng sáng chế**

Sáng chế này đề cập đến lớp riêng biệt của các dẫn xuất imidazol năm vòng ngưng tụ, và việc sử dụng chúng trong điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế này đề cập đến các dẫn xuất benzimidazol năm vòng ngưng tụ thay thế hoạt tính dược lý. Các hợp chất này đóng vai trò là chất điều biến báo hiệu TNFα, và theo đó lợi ích của các tác nhân dược phẩm, đặc biệt là trong điều trị các rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

TNFα là thành viên nguyên mẫu của siêu họ yếu tố hoại tử khối u (Tumor Necrosis Factor –TNF) của protein có chung chức năng chính là điều hòa sự sống của tế bào và tế bào chết. Một đặc điểm cấu trúc phổ biến đối với tất cả các thành viên đã biết của siêu họ TNF là sự hình thành các phức hợp trimeric liên kết và kích hoạt các thụ thể siêu họ TNF cụ thể. Bằng các ví dụ, TNFα tồn tại ở dạng hòa tan và xuyên màng và báo hiệu thông qua hai thụ thể, được biết đến là TNFR1 và TNFR2, với các điểm cuối có chức năng riêng biệt.

Các sản phẩm khác nhau có khả năng điều biến hoạt động TNFα đã có sẵn trên thị trường. Tất cả đều được chuẩn y để điều trị các rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn như viêm khớp dạng thấp và bệnh Crohn. Tất cả các sản phẩm hiện đang được chuẩn y là đại phân tử và hoạt động bằng cách ức chế sự gắn kết TNFα ở người với thụ thể của nó. Các chất ức chế TNFα đại phân tử điển hình bao gồm các kháng thể kháng TNFα; và các protein tổng hợp thụ thể TNFα hòa tan. Ví dụ về các kháng thể kháng TNFα có sẵn trên thị trường bao gồm các kháng thể ở người như adalimumab (Humira®) và golimumab (Simponi®), các kháng thể chimeric như Infliximab (Remicade®) và mảnh Fab′ được peg hóa như certolizumab pegol (Cimzia®). Ví dụ về protein phản ứng tổng hợp thụ thể TNFα có sẵn trên thị trường là etanercept (Enbrel®).

Các thành viên siêu họ TNF, bao gồm chính TNFα, có liên quan đến nhiều chức năng sinh lý và bệnh lý được cho là đóng một phần quan trọng trong một loạt các điều kiện trong

y học (xem, ví dụ, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, **14**, 1082-1088; và F.S. Carneiro và đồng tác giả., J. Sexual Medicine, 2010, **7**, 3823-3834).

Các hợp chất theo sáng chế, là chất điều biến mạnh của hoạt tính TNFα ở người, do đó có lợi trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau ở người. Chúng bao gồm các rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư.

Ngoài hoạt động như các chất điều biến mạnh của tín hiệu TNFα ở người, các hợp chất theo sáng chế cũng có những ưu điểm đáng chú ý về khả năng có tác dụng phụ tim mạch bất lợi là thấp (như được chứng minh bằng hoạt động yếu trong mẫu thử nghiệm hERG như được mô tả dưới đây). Các hợp chất của sáng chế cũng cho thấy độ thanh thải trao đổi chất thấp và xu hướng tối thiểu để tạo ra tương tác giữa thuốc - thuốc (được chứng minh bằng sự ức chế yếu của các enzym xytochrom P450, bao gồm CYP3A4).

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể có lợi như các tiêu chuẩn dược lý được sử dụng trong việc phát triển các xét nghiệm sinh học mới và trong việc tìm kiếm các tác nhân dược lý mới. Do đó, theo một phương án, các hợp chất của sáng chế này có thể hữu ích như các phóng xạ trong các xét nghiệm để phát hiện các hợp chất có hoạt tính dược lý. Theo phương án thay thế, một số hợp chất của sáng chế này có thể hữu ích để ghép với florophore để cung cấp liên hợp huỳnh quang có thể được sử dụng trong các xét nghiệm (ví dụ như xét nghiệm phân cực tín hiệu huỳnh quang) để phát hiện các hợp chất có hoạt tính dược lý.

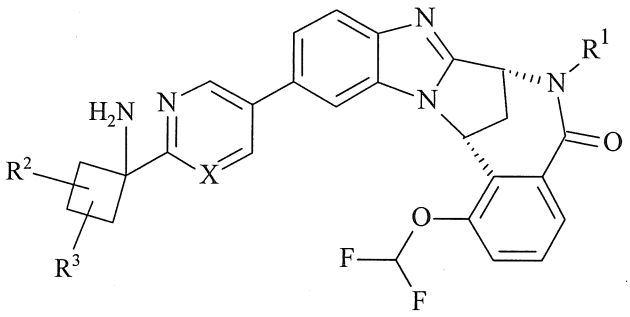
Tài liệu WO 2013/186229 đề cập đến các dẫn xuất của benzimidazol được thay thế là các tác nhân điều biến tín hiệu của TNFα.

Tài liệu WO 2015/086525 đề cập đến các dẫn xuất imidazol ba vòng ngưng tụ là các tác nhân điều biến tín hiệu của TNFα.

Tài liệu WO 2016/050975 đề cập đến các dẫn xuất imidazol ba vòng ngưng tụ là các tác nhân điều biến tín hiệu của TNFα.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế này đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



(I)

trong đó

X là N hoặc C-F;

$R^1$ là hydro hoặc metyl;

$R^2$ là hydro, metyl hoặc triflorometyl; và

$R^3$ là hydro, xyano, hydroxy hoặc hydroxymetyl.

Các hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi chung của Tài liệu WO 2016/050975. Tuy nhiên, không có bộc lộ cụ thể nào về hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Sáng chế này cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, được sử dụng trong điều trị.

Sáng chế này cũng đề cập đến một hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, được chỉ định sử dụng tác nhân điều biến chức năng TNFα.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề cập đến một hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để chế tạo ra dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh rối loạn, được chỉ định sử dụng tác nhân điều biến chức năng TNFα.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để chế tạo ra dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn mà việc sử dụng tác nhân điều biến chức năng TNFα được chỉ định trong đó bao gồm bệnh nhân cần điều trị một lượng phù hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư, bao gồm sử dụng bệnh nhân cần điều trị một lượng phù hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Để sử dụng trong y học, muối của các hợp chất có công thức (I) sẽ là muối dược dụng. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích trong việc điều chế các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng. Các nguyên tắc tiêu chuẩn làm cơ sở cho việc lựa chọn và điều chế các muối dược dụng đã được mô tả, ví dụ, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Trong trường hợp các hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, thì chúng có thể tồn tại theo dạng đối xứng. Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng, chúng có thể tồn tại thêm dưới dạng điastereome. Sáng chế được hiểu là mở rộng cho việc sử dụng tất cả các chất đồng hóa và điastereome như vậy, và để pha trộn chúng theo bất kỳ tỷ lệ nào, bao gồm tất cả các chủng loại. Công thức (I) và các công thức được mô tả sau đây được chỉ định thể hiện cho tất cả các đồng phân lập thể riêng lẻ và tất cả các hỗn hợp có thể có của chúng, trừ khi có quy định hoặc cách thể hiện khác.

Cần phải hiểu rằng mỗi nguyên tử riêng lẻ có trong công thức (I) hoặc trong các công thức được mô tả sau đây, trên thực tế có thể có mặt dưới dạng bất kỳ đồng vị xuất hiện tự nhiên nào, với đồng vị dư thừa được ưu tiên. Do đó, bằng ví dụ, mỗi nguyên tử hydro riêng lẻ có trong công thức (I) hoặc trong các công thức được mô tả sau đây, có thể có mặt dưới

dạng nguyên tử $^{1}H$, $^{2}H$ (đơteri; D) hoặc $^{3}H$ (triti; T), tốt nhất là $^{1}H$. Tương tự, bằng các ví dụ, mỗi nguyên tử cacbon riêng lẻ có trong công thức (I) hoặc trong các công thức được mô tả sau đây, có thể có mặt dưới dạng nguyên tử $^{12}C$, $^{13}C$ hoặc $^{14}C$, tốt nhất là $^{12}C$.

Theo phương án thứ nhất, X là N. Theo phương án thứ hai, X là C-F.

Theo phương án đầu tiên, $R^1$ là hydro. Theo phương án thứ hai, $R^1$ là metyl.

Theo phương án thứ nhất, $R^2$ là hydro. Theo phương án thứ hai, $R^2$ là metyl. Theo phương án thứ ba, $R^2$ là triflorometyl.

Thích hợp là, $R^2$ là hydro hoặc metyl.

Thích hợp là, $R^2$ là hydro hoặc triflorometyl.

Theo phương án thứ nhất, $R^3$ là hydro. Theo phương án thứ hai, $R^3$ là xyano. Theo phương án thứ ba, $R^3$ là hydroxy. Theo phương án thứ tư, $R^3$ là hydroxymetyl (bao gồm -$CD_2OH$)

Thích hợp là, $R^2$ và $R^3$ đều là hydro.

Thích hợp là, $R^2$ là metyl, và $R^3$ là hydro.

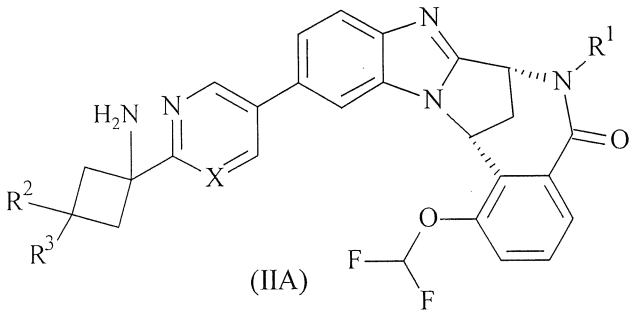
Thích hợp là, $R^2$ là metyl, và $R^3$ là xyano.

Thích hợp là, $R^2$ là metyl, và $R^3$ là hydroxy.

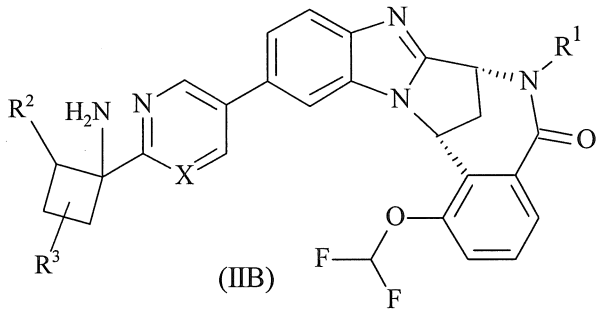
Thích hợp là, $R^2$ là metyl, và $R^3$ là hydroxymetyl (bao gồm -$CD_2OH$).

Thích hợp là, $R^2$ là triflorometyl, và $R^3$ là hydroxy.

Các phân nhóm hợp chất cụ thể theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (IIA) và (IIB) và các muối dược dụng của hợp chất này:




(IIA)



(IIB)

trong đó X, $R^1$, $R^2$ và $R^3$ như được xác định ở trên.

Các hợp chất mới cụ thể theo sáng chế bao gồm mỗi hợp chất chứa chế phẩm được mô tả trong các ví dụ kèm theo và các muối dược dụng của hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế có lợi trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau ở người. Chúng bao gồm các rối loạn viêm bất lợi và rối loạn tự miễn, rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, rối loạn đau và đau cảm thụ và rối loạn nhịp tim, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác và các rối loạn ung thư.

Rối loạn viêm và rối loạn tự miễn bao gồm rối loạn tự miễn hệ thống, rối loạn nội tiết tự miễn và rối loạn tự miễn đặc trưng cho cơ quan cụ thể. Các rối loạn tự miễn hệ thống bao gồm Lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus-SLE), bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm mạch, bệnh suy thoái cơ (bao gồm bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm bì cơ và bệnh viêm cơ ngoại biên), bệnh xơ cứng bì, bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ cứng bì hệ thống, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh thấp khớp, bệnh viêm khớp không đặc hiệu, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên (bao gồm cả dạng oligoarticular và polyarticular), thiếu máu trong bệnh mạn tính (anaemia of chronic disease - ACD), bệnh Still (ở trẻ vị thành niên và/hoặc ở người trưởng thành), bệnh Behçet và bệnh Sjögren. Bệnh rối loạn nội tiết tự miễn bao gồm viêm tuyến giáp. Các bệnh rối loạn tự miễn đặc hiệu bao gồm bệnh Addison, bệnh thiếu máu ly huyết hoặc thiếu máu ác tính, bệnh ổn thương thận cấp tính (acute kidney injury-AKI; bao gồm AKI do cisplatin gây ra), bệnh thận đái tháo đường (diabetic nephropathy-DN), bệnh lý đường niệu do tắc nghẽn (bao gồm cả bệnh lý đường niệu do tắc nghẽn do cisplatin gây ra), viêm cầu thận (bao gồm hội chứng Goodpasture, bệnh lý viêm cầu thận qua trung gian phức hợp miễn dịch và kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (antineutrophil cytoplasmic antibody-ANCA)-và viêm cầu thận liên quan), Lupus ban đỏ (lupus nephritis -LN), bệnh thay đổi tối thiểu, bệnh

cường giáp tự miễn (bệnh Graves), bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, bệnh viêm loét đại tràng (bao gồm bệnh viêm ruột (bệnh Crohn), viêm đại tràng, viêm đại tràng không xác định và bệnh viêm túi trong), bệnh pemfigut, bệnh viêm da tạng dị ứng, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan ứ mật nguyên phát, bệnh viêm phổi tự miễn, bệnh viêm cơ tim tự miễn, bệnh nhược cơ, bệnh vô sinh nguyên phát, bệnh loãng xương, bệnh thiếu xương, erosive bone disease, bệnh xương ăn mòn, bệnh viêm xương sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc phá hủy, rối loạn xơ hóa (bao gồm các dạng xơ hóa gan và phổi khác nhau), bệnh hen phế quản, bệnh viêm mũi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), hội chứng suy hô hấp, bệnh nhiễm trùng huyết, sốt, bệnh loạn dưỡng cơ (bao gồm bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne), từ chối cấy ghép nội tạng (bao gồm từ chối ghép thận), bệnh viêm củng mạc (bao gồm viêm động mạch tế bào khổng lồ), bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, bệnh viêm da mủ hoại thư, bệnh u hạt, bệnh đau đa cơ do thấp khớp và bệnh viêm cột sống dính khớp.

Rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương tủy sống, chấn thương đầu, co giật và bệnh động kinh.

Rối loạn nhịp tim bao gồm huyết khối, bệnh cơ tim phì đại, cao huyết áp, sự co bóp không đều của tim (ví dụ như trong khi bị suy tim) và rối loạn tình dục (bao gồm rối loạn cương dương và rối loạn chức năng tình dục ở phụ nữ). Tác nhân điều biến chức năng TNFα cũng có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh nhồi máu cơ tim (xem J.J. Wu và đồng tác giả., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh đái tháo đường (bao gồm đái tháo đường phụ thuộc insulin và tiểu đường trẻ vị thành niên), rối loạn mỡ máu và hội chứng chuyển hóa.

Rối loạn thị giác bao gồm bệnh võng mạc (bao gồm bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh võng mạc ở giai đoạn tăng sinh, bệnh võng mạc không tăng sinh và bệnh võng mạc ở trẻ sinh non),bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá (Age-related macular degeneration - AMD), mạch máu (bao gồm mạch máu giác mạc và tân mạch), tắc tĩnh mạch võng mạc, và các dạng viêm màng bồ đào khác nhau (bao gồm cả viêm mống mắt) và viêm giác mạc.

Các rối loạn ung thư, có thể là cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm các rối loạn tăng sinh, đặc biệt là ung thư và các biến chứng liên quan đến ung thư (bao gồm các biến chứng về

xương, suy nhược cơ thể và thiếu máu). Các loại ung thư cụ thể bao gồm bệnh lý huyết học ác tính (bao gồm ung thư bạch cầu và ung thư hạch) và bệnh lý không huyết học ác tính (bao gồm ung thư khối u rắn, sarcoma, u màng não, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, ung thư dạ dày và ung thư biểu mô tế bào thận). Bệnh bạch cầu mãn tính có thể ở dạng tủy hoặc dạng bạch huyết. Các loại bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho T, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu lymphocytic/lymphoid mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL), hội chứng loạn sinh tuỷ, bệnh bạch cầu dạng trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu mạn tính dòng tế bào lympho T, u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào lớn khuếch tán, bệnh bạch cầu tế bào vỏ, đa u tủy xương, bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu, bạch cầu cấp tính mẫu tiểu cầu, bệnh bạch cầu promyelocytic và hồng cầu. Các loại u lympho bao gồm u lympho ác tính, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào T, u lympho Burkitt, u lympho có nang, u lympho MALT1 và u lympho vùng biên. Các loại bệnh ác tính không liên quan đến huyết học bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, phổi, vú, trực tràng, đại tràng, hạch bạch huyết, bàng quang, thận, tụy, gan, buồng trứng, tử cung, cổ tử cung, não, da, xương, dạ dày và cơ. Tác nhân điều biến chức năng TNFα cũng có thể được sử dụng để tăng tính an toàn của tác dụng chống ung thư mạnh của TNF (xem F.V. Hauwermeiren và đồng tác giả, J. Clin. Invest., 2013, **123**, 2590-2603).

Sáng chế cũng đề xuất một dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng phù hợp để sử dụng qua đường miệng, tiêm, mũi, tại chỗ, nhãn khoa hoặc trực tràng, hoặc một hình thức phù hợp để sử dụng bằng cách hít hoặc tiêm.

Đối với đường uống, các dược phẩm có thể ở dạng, ví dụ, viên nén, viên ngậm hoặc viên nang được điều chế bằng các biện pháp thông thường với các tá dược dược phẩm như các chất gắn kết (ví dụ như tinh bột ngô đã pregelatin hóa, polyvidone hoặc xenluloza hydroxypropyl metyl); chất độn (ví dụ như Lactoza, xenluloza kết tinh hoặc canxi hydrophotphat); chất bôi trơn (ví dụ như magiê stearate, bột tan hoặc silic oxit); phân rã (ví

dụ như tinh bột khoai tây hoặc natri glycollat); hoặc chất làm ướt (ví dụ như natri lauryl sulphat). Các viên thuốc có thể được phủ bằng các phương pháp kỹ thuật được biết đến. Các chế phẩm lỏng dùng để uống có thể ở dạng, ví dụ, dung dịch, xi-rô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được làm dưới dạng sản phẩm khô để pha chế với nước hoặc hình thức phù hợp khác, trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng như vậy có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường với các chất phụ gia dược phẩm có thể chấp nhận được như chất huyền phù, chất nhũ hóa, chất dẫn thuốc không chứa nước hoặc chất bảo quản. Các chế phẩm cũng có thể chứa muối, dung dịch đệm, chất tạo hương vị, chất tạo màu hoặc chất làm ngọt, khi phù hợp.

Các chế phẩm sử dụng qua đường uống có thể được đề ra phù hợp để đưa ra sự giải phóng có kiểm soát của hợp chất sử dụng.

Đối với việc sử dụng qua đường miệng, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên ngậm được pha chế theo cách thông thường.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế để tiêm ngoài da bằng cách tiêm, ví dụ như bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền. Các công thức tiêm có thể được đưa ra dưới dạng thành liều, ví dụ như trong ống thủy tinh hoặc hộp đựng nhiều liều, ví dụ như lọ thủy tinh. Các chế phẩm để tiêm có thể có các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong dầu hoặc trong nước, và có thể chứa các chất như ngưng, ổn định, gia cố, bảo quản và/hoặc các chất phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt chất có thể ở dạng bột chứa các thành phần với chất dẫn thuốc phù hợp, ví dụ như nước vô trùngkhông có pyrogen, trước khi sử dụng.

Ngoài các công thức được mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế dưới dạng chế phẩm kho. Các công thức có nhiều tác dụng như vậy có thể được sử dụng bằng cách cấy ghép hoặc tiêm bắp.

Đối với việc sử dụng bằng mũi hoặc bằng đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế có thể được thể hiện phù hợp dưới dạng phun khí rung, đối với các bộ điều áp hoặc ống phun, với việc sử dụng chất đẩy phù hợp ví dụ như diclorodiflorometan, florotriclorometan, diclorotetrafloroetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp hoặc hỗn hợp khí khác.

Các chế phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày trong một gói hoặc thiết bị ống theo định lượng có thể chứa một hoặc nhiều dạng khối bào chế có chứa thành phần hoạt chất. Gói hoặc thiết bị ống có thể được kèm theo hướng dẫn sử dụng.

Đối với việc sử dụng tại chỗ, các hợp chất sử dụng trong sáng chế có thể được điều chế thuận lợi trong một loại thuốc mỡ phù hợp có chứa thành phần hoạt chất huyền phù hoặc hòa tan trong một hoặc nhiều muối dược dụng. Các chất mang đặc biệt bao gồm, ví dụ, dầu khoáng, khí hóa lỏng, propylen glycol, polyoxyetylen, polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Ngoài ra, các hợp chất sử dụng trong sáng chế có thể được điều chế trong một loại kem dưỡng da phù hợp có chứa thành phần hoạt chất huyền phù hoặc hòa tan trong một hoặc nhiều muối dược dụng. Các chất mang đặc biệt bao gồm, ví dụ, dầu khoáng, sorbitan monostearate, polysorbate 60, sáp cetyl este, rượu cetearyl, rượu benzyl, 2-octyldodecanol và nước.

Đối với nhãn khoa, các hợp chất sử dụng trong sáng chế có thể được tạo thành một cách thuận lợi dưới dạng huyền phù vi mô trong đồng vị, nước muối vô trùng được điều chỉnh pH, có hoặc không có chất bảo quản như chất diệt khuẩn hoặc diệt nấm, ví dụ nitrat phenylmercuric, benzylalkonium clorua hoặc chlorhexidine axetat. Ngoài ra, đối với các hợp chất dùng cho nhãn khoa có thể được điều chế trong một loại thuốc mỡ như dầu khoáng.

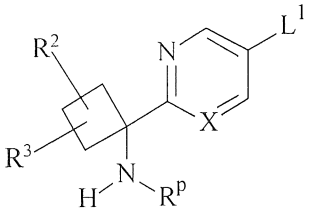
Đối với trực tràng, các hợp chất sử dụng trong sáng chế có thể được tạo thành một cách thuận lợi như thuốc đạn. Chúng có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở dạng rắn ở nhiệt độ phòng nhưng chất lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt động. Những vật liệu này bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, sáp ong và polyetylen glycol.

Số lượng hợp chất sử dụng trong sáng chế cần thiết để điều trị dự phòng hoặc điều trị một tình trạng cụ thể sẽ khác nhau tùy thuộc vào hợp chất được chọn và tình trạng của bệnh nhân được điều trị. Tuy nhiên, nói chung, liều lượng hàng ngày có thể dao động từ khoảng 10 ng/kg đến 1000 mg/kg, thường là từ 100 ng/kg đến 100 mg/kg, ví dụ như khoảng 0,01 mg/kg đến 4 mg/kg trọng lượng cơ thể, đối với đường uống hoặc đường miệng, từ khoảng 10 ng/kg đến 50 mg/kg trọng lượng cơ thể khi tiêm, và từ khoảng 0,05 mg đến khoảng 1000 mg, ví dụ như từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 1000 mg, dùng cho đường mũi hoặc sử dụng bằng cách xông hoặc hít vào.

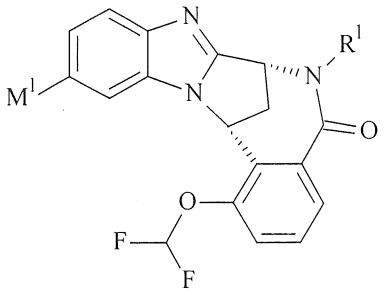
Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng chung với chất hoạt tính dược phẩm khác, ví dụ như phân tử chống viêm.

**Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế**

Các hợp chất có công thức (I) ở trên có thể được điều chế bằng một quá trình bao gồm phản ứng hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (IV):



(III)



(IV)

trong đó X, $R^1$, $R^2$ và $R^3$ như được xác định ở trên, $L^1$ thể hiện cho một nhóm rời đi thích hợp, $M^1$ thể hiện cho một loại axit boric -$B(OH)_2$ hoặc một este mạch vòng được tạo thành với một diol hữu cơ, ví dụ như pinacol, 1,3-propane-diol hoặc neopentyl glycol và $R^p$ thể hiện cho nhóm bảo vệ N; với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp; tiếp theo, khi cần thiết, bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ N $R^p$.

Nhóm rời đi $L^1$ thường là một nguyên tử halogen, ví dụ như bromo.

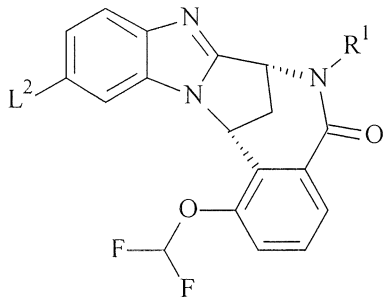
Nhóm bảo vệ N $R^p$ phù hợp đại diện cho tert-butoxycarbonyl (BOC). Ngoài ra, nhóm bảo vệ N $R^p$ có thể đại diện thích hợp cho tert-butylsulfinyl.

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp sử dụng trong phản ứng giữa các hợp chất (III) và (IV) là tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0), hoặc [1,1′-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dicloropaladi(II), hoặc cloro(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) (XPhos Pd G2). Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thường có thể được sử dụng cùng với2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (XPhos) hoặc trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat. Phản ứng được thực hiện thích hợp với sự có mặt của kali photphat hoặc kali cacbonat. Phản ứng được thực

hiện thuận lợi ở nhiệt độ cao trong dung môi thích hợp, ví dụ như một ete tuần hoàn như 1,4-dioxane, tùy ý trộn lẫn với nước.

Trong đó nhóm bảo vệ N $R^p$ là BOC hoặc tert-butylsulfinyl, việc loại bỏ tiếp theo có thể được thực hiện một cách thuận lợi bằng cách xử lý bằng axit, ví dụ như một loại axit khoáng như axit hydrochloric hoặc axit hữu cơ như axit trifloroaxetic.

Các chất trung gian có công thức (IV) ở trên trong đó $M^1$ thể hiện cho một este mạch vòng của một axit boronic $B(OH)_2$ được tạo thành với pinacol có thể được điều chế bằng cách phản ứng bis-(pinacolato)diboron với một hợp chất có công thức (V):



(V)

Trong đó $L^2$ thể hiện cho nhóm rời đi thích hợp; với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Nhóm rời đi $L^2$ thường là một nguyên tử halogen, ví dụ như cloro

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp sử dụng trong phản ứng giữa bis(pinacolato)diboron và hợp chất (V) là tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0), có thể được sử dụng kết hợp với 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (XPhos) hoặc trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat. Phản ứng được thực hiện thích hợp với sự có mặt của kali axetat. Phản ứng được thực hiện thuận lợi ở nhiệt độ cao trong dung môi thích hợp, ví dụ như một ete tuần hoàn như 1,4-dioxane.

Các chất trung gian có công thức (V) ở trên trong đó $R^1$ là metyl có thể được điều chế từ hợp chất tương ứng của công thức (V) trong đó $R^1$ là hydro bằng phản ứng với halogenua metyl, ví dụ như iốt. Phản ứng metyl hóa thường được thực hiện với sự có mặt của một bazơ, ví dụ như một bazơ silylamit như kali bis(trimetylsilyl)amit. Phản ứng có thể được thực hiện

thuận lợi trong một dung môi thích hợp, ví dụ như một dung môi ete tuần hoàn như tetrahydrofuran.

Các chất trung gian của công thức (V) ở trên trong đó $R^1$ là hydro và $R^1$ thể hiện cho cloro được bộc lộ cụ thể trong Tài liệu WO 2016/050975, cũng là chất trung gian của công thức (IV) ở trên trong đó $R^1$ là hydro và $M^1$ thể hiện cho 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxa-borolan-2-yl.

Trong trường hợp chúng không có sẵn trên thị trường, các nguyên liệu ban đầu của công thức (III) có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong các ví dụ kèm theo, hoặc bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Khi hỗn hợp các sản phẩm thu được từ bất kỳ quy trình nào được mô tả trên đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế, sản phẩm mong muốn có thể được tách ra từ một giai đoạn thích hợp bằng các phương pháp thông thường như HPLC chuẩn bị; hoặc sắc ký cột sử dụng, ví dụ, silic điôxit và/hoặc alumin kết hợp với một hệ dung môi thích hợp.

Khi các quá trình được mô tả trên đây tạo ra hỗn hợp các đồng phân lập thể, các đồng phân này có thể được phân tách bằng các kỹ thuật thông thường. Đặc biệt, trong trường hợp mong muốn có được một đồng phân cụ thể, điều này có thể được tạo ra từ một hỗn hợp các chất đồng phân tương ứng bằng cách sử dụng bất kỳ quy trình thông thường phù hợp nào để phân giải các đồng phân. Do đó, ví dụ như các dẫn xuất diastereomeric, ví dụ như các muối, có thể được tạo ra bởi phản ứng của hỗn hợp các chất đồng phân, ví dụ. Raxemat và một hợp chất trị liệu thích hợp, ví dụ như axit chirus hoặc bazơ. Các đồng phân phi đối hình sau đó có thể được phân tách bằng bất kỳ phương tiện thuận tiện nào, ví dụ như bằng quá trình kết tinh và đồng phân đối hình mong muốn được phục hồi, ví dụ như bằng cách xử lý với axit trong trường hợp đồng phân phi đối hình là muối. Theo một giải pháp khác, raxemat có thể được tách ra bằng cách sử dụng HPLC chirus. Ngoài ra, nếu muốn, có thể thu được một đồng phân tử cụ thể bằng cách sử dụng một chất trung gian đối xứng thích hợp theo một trong các quy trình được mô tả trên đây. Ngoài ra, một đồng phân cụ thể có thể thu được bằng cách thực hiện biến đổi sinh học enzym đặc hiệu của đồng phân, ví dụ quá trình thủy phân este bằng cách sử dụng esterase, và sau đó chỉ tinh chế axit thủy phân tinh khiết tự nhiên từ các phản ứng este hóa. Sắc ký, kết tinh lại và các quy trình tách thông thường khác cũng có thể được

sử dụng khi muốn có được một đồng phân hình học cụ thể. Ngoài ra, các đồng phân không mong muốn có thể được phân loại thành đồng phân mong muốn, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, theo các phương pháp được biết đến bởi người có trình độ kỹ thuật, hoặc theo các phương pháp được mô tả theo các ví dụ đi kèm.

Trong bất kỳ trình tự tổng hợp nào ở trên, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm bị ảnh hưởng hoặc do phản ứng trên bất kỳ phân tử nào có liên quan. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Chemistry, biên tập bởi J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, tái bản lần 3, 1999. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở bất kỳ giai đoạn nào tiếp dựa theo sử dụng các phương pháp kỹ thuật được biết đến.

Các hợp chất theo sáng chế có khả năng vô hiệu hóa hoạt động của TNFα trong dòng tế bào có nguồn gốc HEK-293 có sẵn trên thị trường được gọi là HEK-Blue ™ CD40L. Đây là dòng tế bào HEK-293 ổn định biểu hiện SEAP (photphat kiềm được tiết ra) dưới sự kiểm soát của chất xúc tác tối thiểu IFNβ ngưng tụ với năm vị trí gắn kết NF-κB. Sự điều tiết của SEAP bởi các tế bào này được kích thích theo cách phụ thuộc vào liều lượng bởi TNFα. Khi được thử nghiệm trong sinh học HEK-293, được gọi ở đây là xét nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất của sáng chế thể hiện giá trị $IC_{50}$ là 10 nM hoặc tốt hơn (người có trình độ kỹ thuật sẽ đánh giá cao rằng con số $IC_{50}$ thấp hơn biểu thị một hợp chất có hiệu quả hơn).

Các hợp chất theo sáng chế cho thấy hoạt động yếu khi được thử nghiệm trong xét nghiệm hERG được mô tả trong tài liệu này (đó là dấu hiệu của khả năng bị các tác dụng phụ tim mạch bất lợi). Thật vậy, khi được thử nghiệm trong xét nghiệm đó, các hợp chất của sáng chế thể hiện giá trị $IC_{50}$ ít nhất là 5 μM (người có trình độ kỹ thuật sẽ đánh giá cao rằng, trong thí nghiệm hERG, một con số $IC_{50}$ cao hơn biểu thị một hợp chất ưu việt, nghĩa là hợp chất ít có khả năng bị tác dụng phụ tim mạch bất lợi).

Xét nghiệm gen chỉ thị

Ức chế sự kích hoạt NF-κB do TNFa gây ra

Kích thích các tế bào HEK-293 bằng TNFα dẫn đến kích hoạt con đường NF-κB. Dòng tế bào chỉ thị được sử dụng để xác định hoạt động TNFα đã được cung cấp từ

InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L là là dòng tế bào được chuyển hóa HEK-293 ổn định biểu hiện SEAP (photphat kiềm được tiết ra) dưới sự kiểm soát của chất xúc tác tối thiểu IFNβ ngưng tụ với năm vị trí gắn kết NF-κB. Sự tiết SEAP của các tế bào này được kích thích theo cách phụ thuộc vào liều lượng bởi TNFα, với EC50 là 0,5 ng/mL đối với TNFα ở người. Các hợp chất được pha loãng từ 10 mM nguồn dự trữ DMSO (nồng độ xét nghiệm cuối cùng 0,3% DMSO) để tạo ra biểu đồ pha loãng nối tiếp 10 điểm 3 lần (ví dụ như nồng độ cuối cùng 30.000 nM đến 2 nM). Hợp chất pha loãng đã được ủ trước với TNFα trong 60 phút trước khi thêm vào một tấm microtitre 384 giếng và được ủ trong 18 giờ. Nồng độ TNFα cuối cùng trong bản thử nghiệm là 0,5 n/mL. Hoạt động SEAP được xác định trong phần nổi phía trên bằng cách sử dụng chất nền đo màu, ví dụ như tầng giữa huyết quản phát hiện QUANTI-Blue ™ hoặc HEK-Blue ™ (InvivoGen). Sự ức chế tỷ lệ phần trăm đối với pha loãng hợp chất được tính toán giữa kiểm soát DMSO và ức chế tối đa (bằng hợp chất kiểm soát dư thừa) và giá trị $IC_{50}0$ được tính toán bằng XLfit ™ (mô hình logistic 4 tham số) trong ActivityBase.

Khi được thử nghiệm trong xét nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất của các ví dụ đi kèm đều được tìm thấy giá trị $IC_{50}$ được thể hiện từ 10 nM trở lên.

Khi được thử nghiệm trong xét nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất của các ví dụ đi kèm thể hiện giá trị $IC_{50}$ thường trong khoảng 0,01 nM đến 10 nM.

Xét nghiệm hERG

Hoạt tính dược lý của các hợp chất tại các kênh cường độ tim (Kv11.1) được đánh giá chức năng bằng cách sử dụng điện sinh lý kẹp tự động. Các tế bào CHO biểu hiện ổn định các kênh hERG ở người đã được phát triển dưới độ nén không đổi của các kháng sinh chọn lọc phù hợp theo thông số kỹ thuật của nhà sản xuất (hERG-Duo cells, B'SYS GmbH, Switzerland). Các tế bào thu được dưới 80% hội lưu, huyền phù trong môi trường không có huyết thanh và được phân phát tự động vào các đĩa ghi nhiều riếng cho các bản ghi kẹp điện áp toàn tế bào trên Trạm làm việc Tài liệu QPatch HTX (Sophion, BiolinSellectific AB, Đan Mạch). Thành phần đệm ngoại bào (trong mM): NaCl, 150; KCl, 4; $CaCl_2$, 2; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; và glucozơ, 10; điều chỉnh pH 7.4 bằng NaOH. Đệm nội bào chứa (trong mM): KCl, 120; $CaCl_2$, 5; $MgCl_2$, 2; EGTA, 10; HEPES, 10; và Mg-ATP, 4; điều chỉnh pH 7.2

bằng KOH. Giao thức điện áp được sử dụng để kích hoạt dòng herg bao gồm bước chống phân cực đầu tiên từ điện thế giữ -80 mV đến +20 mV trong 5 giây sau đó là bước tái phân cực thứ hai đến -50 mV. Thời gian chu kỳ là 15 giây, các bản ghi được thực hiện ở nhiệt độ phòng và hiệu ứng thuốc được đánh giá trên dòng điện cực đại được gợi ra bởi bước tái phân cực thứ hai. Đối với dược lý, các dung dịch có sẵn của các bài thử nghiệm ở mức 10 mM đã được điều chế trong DMSO. Phạm vi nồng độ điểm 6 đã được điều chế trong các tấm polypropylen độ chuẩn cực nhỏ bằng cách pha loãng huyết thanh đầu tiên10 mM = 1: 3 trong DMSO và sau đó pha loãng một trong số 6 dung dịch phụ 1:333 trong môi trường ghi ngoại bào chứa 0,06% Pluronic F-68 (Gibco/Thermofischer, Pháp). Nồng độ cuối cùng của các bài thử nghiệm (ví dụ như 0,12 µM, 0,37 µM, 1,1 µM, 3,3 µM, 10 µM và 30 µM) được áp dụng tích lũy cho các ô theo thứ tự tăng dần. Một điều khiển tích cực (terfenadin, 10 µM) đã được thêm vào cuối mỗi chuỗi ghi. Dòng thời gian của biên độ dòng đoạn đuôi herg đã được phân tích ngoại tuyến theo cơ chế hiện tại rò rỉ tùy chọn và được bù trừ khi cần thiết. Nồng độ ức chế tối đa một nửa ($IC_{50}$) thu được bằng cách điều chỉnh biên độ dòng điện đo được vào cuối mỗi giai đoạn phơi nhiễm và được chuẩn hóa theo đường cơ sở trước khi dùng thuốc bằng đẳng thức sigmoi bốn thông số.

Khi được thử nghiệm trong xét nghiệm hERG, các hợp chất của các ví dụ đi kèm đều được tìm thấy giá trị $IC_{50}$ thể hiện ít nhất là 5 µM. Cụ thể, hợp chất ở ví dụ 6 thể hiện giá trị $IC_{50}$ là xấp xỉ 8 µM; hợp chất ở ví dụ 9 thể hiện giá trị $IC_{50}$ khoảng 20 µM; và các hợp chất ở các ví dụ 1-5, 7, 8 và 10-16 đều thể hiện giá trị $IC_{50}$> µM.

Các ví dụ dưới đây minh họa việc điều chế các hợp chất theo sáng chế.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các từ viết tắt

DCM: diclorometan EtOAc: Etyl axetat

MeOH: metanol THF: Tetrahyđrôfuran

DMSO: dimetyl sulfôxit DMF: N,N-dimetylfocmamit

TBAF: tetra-n-butylamoni florua LDA: lithi diisopropylamit

Dess-Martin periodinane: 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one

XPhos: 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

XPhos Pd G2: cloro(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)

r.t.: nhiệt độ phòng h: giờ

M: khối lượng RT: thời gian duy trì

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao

LCMS: Sắc ký lỏng khối phổ (Liquid Chromatography Mass Spectrometry- LCMS)

ES+: Ion hóa dương tia điện (Electrospray Positive Ionization)

Điều kiện phân tích

Tất cả các phổ NMR thu được ở 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz hoặc 500 MHz.

Tất cả các phản ứng liên quan đến không khí - hoặc thuốc thử nhạy cảm với độ ẩm được thực hiện trong môi trường khí nitơ sử dụng dung môi khô và dụng cụ thủy tinh.

Xác định dữ liệu LCMS

Phương pháp 1

Cột: Các khối nước C18 cầu X 2,1 x 20 mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni focmat trong nước + dung dịch amoniac 0,1%

Pha động B: axetonitril + 5% nước + dung dịch amoniac 0,1%

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng chảy bơm 1: 1 mL/phút; Tốc độ dòng chảy bơm 2: 0,5 mL/phút

| Bơm 1: | | | Bơm 2: | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Thời gian | A% | B% | Thời gian | A% | B% |
| 0,00 | 95,10 | 4,90 | 0,10 | 5,00 | 95,00 |
| 4,00 | 5,00 | 95,00 | 1,00 | 5,00 | 95,00 |
| 5,00 | 5,00 | 95,00 | 1,10 | 95,00 | 5,00 |
| 5,10 | 95,10 | 4,90 | | | |

Phương pháp 2

Cột: Các khối nước C18 cầu 2,1 x 20 mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni focmat trong nước + Axit fomic 0,1%

Pha động B: axetonitril + 5% nước + Axit fomic 0,1%

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng chảy bơm 1: 1 mL/phút; Tốc độ dòng chảy bơm 2: 0,5 mL/phút

| Bơm 1: | | | Bơm 2: | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Thời gian | A% | B% | Thời gian | A% | B% |
| 0,00 | 95,00 | 5,00 | 0,10 | 5,00 | 95,00 |
| 4,00 | 5,00 | 95,00 | 1,00 | 5,00 | 95,00 |
| 5,00 | 5,00 | 95,00 | 1,10 | 95,00 | 5,00 |
| 5,10 | 95,00 | 5,00 | | | |

Phương pháp 3

Cột: Các khối nước C18 cầu 2,1 x 20 mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni focmat trong nước + dung dịch amoniac 0,1%

Pha động B: axetonitril + 5% nước + dung dịch amoniac 0,1%

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1 mL/phút

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 96,00 | 4,00 |
| 1,50 | 5,00 | 95,00 |
| 2,25 | 5,00 | 95,00 |
| 2,50 | 96,00 | 4,00 |

Phương pháp 4

Cột: Các khối nước C18 cầu 2,1 x 20 mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni focmat trong nước + dung dịch amoniac 0,1%

Pha động B: axetonitril + 5% nước + dung dịch amoniac 0,1%

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1 mL/phút

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 96,00 | 4,00 |
| 4,00 | 5,00 | 95,00 |

| | | |
|---|---|---|
| 5,00 | 5,00 | 95,00 |
| 5,10 | 96,00 | 4,00 |

Phương pháp 5

Cột: Các khối nước C18 cầu 2,1 x 20 mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni focmat trong nước + dung dịch amoniac 0,1%

Pha động B: axetonitril + 5% nước + dung dịch amoniac 0,1%

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1 mL/phút

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 94,00 | 6,00 |
| 1,50 | 5,00 | 95,00 |
| 2,25 | 5,00 | 95,00 |
| 2,50 | 94,00 | 6,00 |

Phương pháp 6

Thiết bị sắc ký lỏng Agilent Technologies 1260 Infinity

| bộ phận | Mô hình |
|---|---|
| LC/MSD | G6130B |
| Thiết bị khử khí | G4225A |
| BinPumb | G1312B |
| HiP ALS (Bộ lấy mẫu tự động) | G1367E |
| Van truyền động | G1170A |
| TCC | G1316A |
| DAD VL | G1315D |
| Giao diện | 5900E |

Thiết bị

Agilent 1260 Bin. Bơm: G1312B, Thiết bị khử khí; bộ lấy mẫu tự động, ColCom. DAD: Agilent G1315D, 220-320 nm. MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, pos/neg 100-800, ELSD Alltech 3300.

Lưu lượng khí: 1.5 mL/phút; Nhiệt độ khí.: 40°C; Cột: Waters XSelect™ C18, 30 x 2,1 mm, 3,5µm; Nhiệt độ: 35°C; Tốc độ dòng: 1 mL/phút; Gradient: $t_0$ = 5% A, $t_{1,6phút}$ = 98% A, $t_{3,0phút}$ = 98% A; Thời gian tiếp sau: 1,3 phút; Rửa giải A: Axit fomic 0,1% trong axetonitril; Rửa giải B: Axit fomic 0,1% trong nước.

Phương pháp 7

Agilent Technologies 1260 Infinity

| Bộ phận | Mô hình |
|---|---|
| LC/MSD | G6130B |
| Thiết bị khử khí | G4225A |
| BinPumb | G1312B |
| HiP ALS (Bộ lấy mẫu tự động) | G1367E |
| Van truyền động | G1170A |
| TCC | G1316A |
| DAD VL | G1315D |
| Giao diện | 5900E |

Thiết bị

Agilent 1260 Bin. Bơm: G1312B, Thiết bị khử khí; bộ lấy mẫu tự động, ColCom. DAD: Agilent G1315D, 220-320 nm. MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, pos/neg 100-800, ELSD Alltech 3300.

Lưu lượng khí 1,5 mL/phút; Nhiệt độ khí.: 40°C; Cột: Waters XSelect™ C18, 50 x 2,1 mm, 3,5µm; Nhiệt độ: 35°C; Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút; Gradient: $t_0$ = 5% A, $t_{3,5phút}$ = 98% A, $t_{6,0phút}$ = 98% A; Thời gian tiếp sau: 2,0 phút; Rửa giải A: Axit fomic 0,1% trong axetonitril; Rửa giải B: Axit fomic 0,1% trong nước.

Phương pháp 8

Cột: Kinetex Core-Shell C18, 50 x 2.1 mm, 5 µm Cột được bảo vệ bởi cột 'Bảo vệ An toàn' Phenomenex

Pha động A: Axit fomic 0,1% trong nước

Pha động B: Axit fomic 0,1% trong axetonitril

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1,2 mL/phút

Nhiệt độ Cột: 40°C

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 95 | 5 |
| 1,20 | 0 | 100 |
| 1,30 | 0 | 100 |
| 1,31 | 95 | 5 |

Phương pháp 9

Cột: Phenomenex Kinetex Core-Shell C8, 50 x 2.1 mm, 5 µm Cột được bảo vệ bởi cột 'Bảo vệ An toàn' Phenomenex

Pha động A: Axit fomic 0,1% trong nước

Pha động B: Axit fomic 0,1% trong axetonitril

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1,2 mL/phút

Nhiệt độ Cột: 40°C

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 95 | 5 |
| 1,83 | 0 | 100 |
| 2,25 | 0 | 100 |
| 2,26 | 95 | 5 |

Phương pháp 10

Cột: Phenomenex Gemini C18, 2.0 mm x 50 mm, cột 3 µm

Pha động A: 2 mM ammoni bicarbonat, pH 10

Pha động B: axetonitril

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 1,0 mL/phút

Nhiệt độ Cột: 60°C

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 99 | 1 |
| 1,80 | 0 | 100 |
| 2,10 | 0 | 100 |
| 2,30 | 99 | 1 |

Phương pháp 11

Cột: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1 mm x 100 mm, cột 1,7 µm

Pha động A: Axit fomic 0,1% trong nước

Pha động B: Axit fomic 0,1% trong axetonitril

Chương trình Gradien: Tốc độ dòng 0,6 mL/phút

Nhiệt độ Cột: 40°C

| Thời gian | A% | B% |
|---|---|---|
| 0,00 | 95 | 0 |
| 5,30 | 0 | 100 |
| 5,80 | 0 | 100 |
| 5,82 | 95 | 5 |

Xác định dữ liệu GCMS

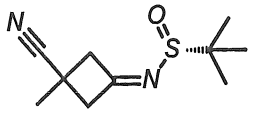
Phương pháp 12

Agilent Technologies

| Bộ phận | Mô hình |
|---|---|
| 5973 MSD | G2577A |
| bộ lấy mẫu tự động | G2614A |
| bộ phun 7683B | G2913A |
| hệ thống 6890N GC | G1530N |

Dụng cụ: GC: Agilent 6890N, FID: Nhiệt độ phát hiện: 300°C và MS: 5973 MSD, EI-dương, Nhiệt độ phát hiện.: 280°C; Phạm vi khối lượng: 50-550; Cột: RXi-5MS 20 m, ID 180 µm, df 0,18 µm; Vận tốc trung bình: 50 cm/s; Đầu phun vol.: 1 µL; Nhiệt độ đầu phun.: 250°C; Tỉ lệ chia: 20/1; Khí mang: He; Nhiệt độ ban đầu: 100°C; Thời gian ban đầu: 1,5 phút; Độ trễ dung môi: 1,3 phút; Tốc độ: 75°C/phút; Nhiệt độ cuối.: 250°C; Thời gian cuối: 2,5 phút.

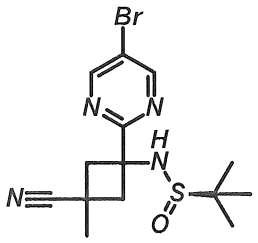
CHẤT TRUNG GIAN 1




(R)-N-(3-Xyano-3-metylxyclobutyliden)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để 1-metyl-3-oxoxyclobutancarbonitril (532 mg, 4,63 mmol) hòa tan trong THF (35 mL) đã được thêm vào (R)-(+)-2-metyl-2-propanesulfinamit (570 mg, 4,61 mmol), sau đó là titan(IV) etoxit (1,8 mL, 8,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 75°C dưới nitơ qua đêm bằng cách khuấy, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng.Dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL) đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, rửa bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và rửa tuần tự bằng nước (50 mL), sau đó là nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và lọc qua thiết bị tách pha, sau đó lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với isohexan 100% đến EtOAc 100%). Dầu màu rơm thu được được hóa rắn khi kết thúc phản ứng để thu được hợp chất tiêu đề (863 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. δH (300 MHz, DMSO-d6) 3,95-3,59 (m, 2H), 3,60-3,36 (m, 1H), 3,25 (ddt, J 17,6, 9,8, 3,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J 1,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J 1,2 Hz, 9H).

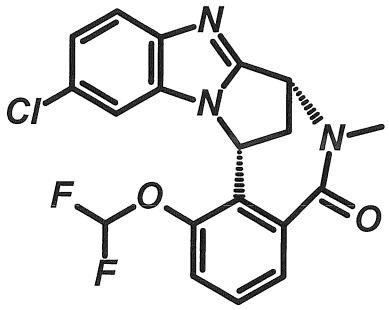
CHẤT TRUNG GIAN 2




(R)-N-[1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3-xyano-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để hai hỗn hợp riêng biệt 5-bromo-2-iodopyrimidin (1,6 g, 5,62 mmol) được hòa tan trong DCM (50 mL) và DCM (100 mL). Các hỗn hợp phản ứng riêng biệt được làm lạnh đến -78°C dưới nitơ, sau đó n-butyllithi 2,5M (2,26 mL, 5,65 mmol) được thêm vào mỗi hỗn hợp phản ứng từng giọt trên 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong nitơ trong 2 phút, trước khi thêm từ từ Chất trung gian 1 (1 g, 4,71 mmol) hòa tan trong DCM (5 mL) thông qua ống tiêm đến từng hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp lớn hơn (100 mL) được khuấy trong bể nước đá trong 3 giờ, trong khi hỗn hợp nhỏ hơn (50 mL) được khuấy trong bể cardice/axeton trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được kết hợp và làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL), sau đó lớp hữu cơ được tách ra, lọc qua thiết bị tách pha và cô đặc trong chân không. Dầu thô màu vàng thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với isohexan 100% đến EtOAc 100%) để thu được hợp chất tiêu đề (530 mg, 14%) (tỉ lệ hỗn hợp 60:40 của các đồng phân trans: cis) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 371,0, RT 1,66 và 1,69 phút, độ tinh khiết 68,1% (Phương pháp 4).

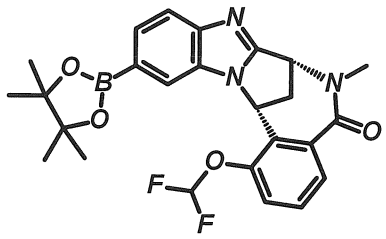
CHẤT TRUNG GIAN 3




(7R,14R)-11-Cloro-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metano-benzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Để dung dịch (7R,14R)-11-cloro-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one(Tài liệu WO 2016/050975, Ví dụ 11) (10 g, 26,6 mmol) trong THF khô (135 mL), được làm lạnh đến -78°C dưới nitơ, được thêm kali bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 30 mL, 30 mmol) từng giọt trên 15 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1 giờ trước khi thêm iodometan (2,5 mL, 40 mmol) từng giọt trên 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa (600 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 800 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải với MeOH/DCM 5% ) thu được hợp chất tiêu đề (9,12 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu be. $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,33-8,21 (m, 1H), 7,87-7,33 (m, 5H), 7,22 (dd, J 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J 7.1 Hz, 1H), 5,22 (d, J 7,1 Hz, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,81 (d, J 13,8 Hz, 1H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 390,0, RT 1,10 phút (Phương pháp 3).

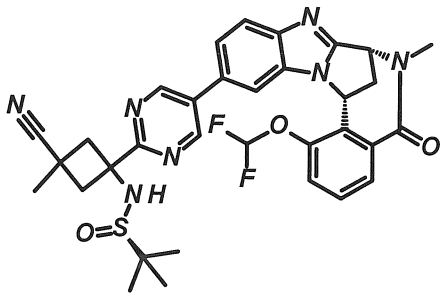
CHẤT TRUNG GIAN 4



(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-6-metyl-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Chất trung gian 3 (4 g, 10,3 mmol) trong 1,4-dioxan (42 mL) được xử lý bằng bis-(pinacolato)diboron (3,9 g, 15 mmol) và kali axetat (3 g, 30,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và rửa sạch bằng nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)-dipaladi(0) (484 mg, 0,51 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (390 mg, 1,03 mmol) được thêm vào, sau đó hỗn hợp phản ứng được khử khí và rửa sạch bằng nitơ, trước khi được đun nóng qua đêm ở 140°C. Tiếp tục bis(pinacolato)diboron (2,6 g, 10,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 140°C trong 24 giờ, sau đó được phân chia giữa EtOAc và nước muối. Pha hữu cơ được tách và cô đặc trong chân không, sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với EtOAc/MeOH 0-10%), để thu được hợp chất tiêu đề (2,5 g, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 482,2, RT 2,40 phút (Phương pháp 4).

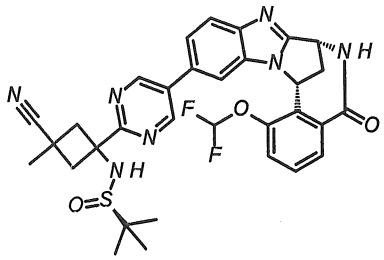
CHẤT TRUNG GIAN 5



(R)-N-(3-Xyano-1-{5-[(7R,14R)-1-(diflоromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanokkbenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để kali photphat hóa trị ba (171 mg, 0,80 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (18,8 mg, 0,050 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (16,7 mg, 0,018 mmol) và Chất trung gian 4 (126 mg, 0,263 mmol) được thêm vào Chất trung gian 2(83 mg, 0,225 mmol) hòa tan trong 1,4-dioxan (1,5 mL) được khử khí. Nước được khử khí (0,04 mL) đã được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khử khí theo ba vòng chân không và nitơ, sau đó được chuyển vào ống kín và đặt trong thiết bị được làm nóng trước ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng với EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết xuất với EtOAc bổ sung (20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (20 mL), sau đó sấy khô ($Na_2SO_4$) và lọc. Các dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu màu nâu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với isohexan 100% đến EtOAc 100%, tiếp theo là DCM 100% đến MeOH/DCM 25%) để thu được hợp chất tiêu đề (178 mg, 92%) (hỗn hợp của các chất đồng phân trans và cis) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ES +) [M + H] + 646,2, RT 1,11 phút (Phương pháp 3).

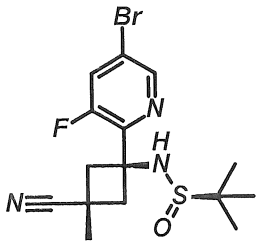
CHẤT TRUNG GIAN 6



(R)-N-(3-Xyano-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metyl-xyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để hỗn hợp kali photphat hóa trị ba (80 mg, 0,377 mmol), Chất trung gian 2 (50 mg, 0,121 mmol) và (7R,14R)-1-(difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one(Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (60 mg, 0,128 mmol) dưới nitơ được thêm vào trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (5 mg, 0,013 mmol) và tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (6 mg, 0,0064 mmol). Các thuốc thử được hòa tan trong 1,4-dioxan (3 mL) và nước (0,2 mL)được thêm vào, sau đó hỗn hợp phản ứng được khử khí trong chân không và nitơ, trước khi được đun nóng để hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết xuất với EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được tách và lọc qua thiết bị tách pha, sau đó cô đặc trong chân không. Dầu màu nâu thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với DCM/EtOAc 0-100%, sau đó là MeOH/EtOAc 1-10%) để thu được hợp chất tiêu đề (51 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 632,0, RT 1,85 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 632,1, RT 1,81 phút (Phương pháp 2).

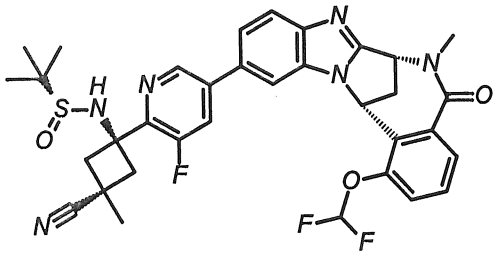
CHẤT TRUNG GIAN 7



(R)-N-[trans-1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-3-xyano-3-metylxyclobutyl]-2-metyl-propane-2-sulfinamit

2,5-Dibromo-3-floropyridin (536 mg, 2.11 mmol) được hòa tan trong DCM (100 mL) và được làm lạnh dưới nitơ đến -78°C. n-Butyllithi (2,5M, 0,9 mL, 2 mmol) được thêm vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C dưới nitơ trong 5 phút, trước khi thêm từ từ vào Chất trung gian 1 (390 mg, 1,84 mmol) hòa tan trong DCM (10 mL) thông qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó trong 2 giờ trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL), sau đó lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được tách và lọc qua thiết bị tách pha, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu thô màu đỏ sẫm/nâu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với isohexan 100% đến EtOAc 100%) để thu được hợp chất tiêu đề (220 mg, 28%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 388,0/390,0, RT 0,961 phút (Phương pháp 3).

CHẤT TRUNG GIAN 8

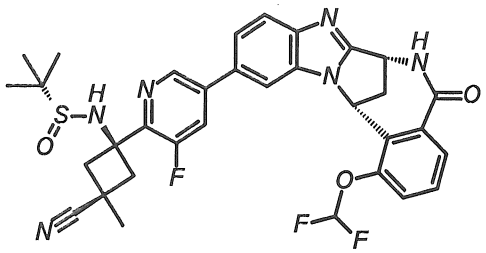


(R)-N-(cis-3-Xyano-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để hỗn hợp Chất trung gian 4 (113 mg, 0,241 mmol) và kali photphat hóa trị ba (167

mg, 0,773 mmol) được thêm vào dung dịch Chất trung gian 7 (75 mg, 0,193 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và rửa sạch bằng nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (9,1 mg, 0,0097 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (8,8 mg, 0,023 mmol) trong 1,4-dioxan được thêm với vài giọt nước. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng dưới bức xạ vi sóng trong 4 giờ ở 120°C, sau đó được tách ra giữa EtOAc và nước muối. Lớp hữu cơ được lọc qua thiết bị tách pha và pha hữu cơ được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với isohexan 100% đến EtOAc 100%, tiếp theo là MeOH/DCM 1-15%) để thu được hợp chất tiêu đề (102 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 663, RT 1,32 phút (Phương pháp 5).

CHẤT TRUNG GIAN 9



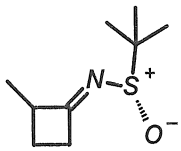
(R)-N-(cis-3-Xyano-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metyl-xyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

(Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (297 mg, 0,636 mmol) được xử lí với kali photphat hóa trị ba (441 mg, 2,04 mmol), sau đó Chất trung gian 7 (220 mg, 0,510 mmol) đã được thêm vào, tiếp theo là 1,4-dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và rửa sạch bằng nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (24 mg, 0,025 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (23 mg, 0,061 mmol) được thêm vào, cùng với vài giọt nước. Hỗn hợp được đun nóng dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 4 giờ. EtOAc và nước muối được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy trước khi lọc qua thiết bị tách pha. Pha hữu cơ được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc

ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient isohexan 100% đến EtOAc 100%, tiếp theo là MeOH 1-15% trong DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (189 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 649,2, RT 1,32 phút (Phương pháp 5).

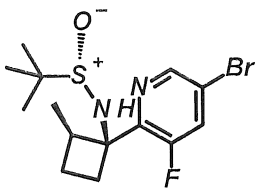
CHẤT TRUNG GIAN 10



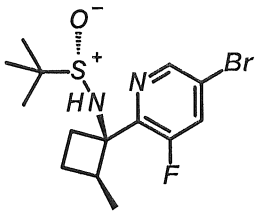
(S)-2-Metyl-N-(2-metylxyclobutyliden)propane-2-sulfinamit

2-Metylxyclobutan-1-one (1,00 g, 11,3 mmol) được hòa tan trong THF (30 mL) và (S)-2-metyl-2-propanesulfinamit (1,20 g, 9,60 mmol) được thêm vào, tiếp theo là titan(IV) etoxit (4,0 mL, 19 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Nước (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy, sau đó EtOAc (100 mL) được thêm vào, tiếp theo là $Na_2SO_4$ (10 g). Sau 15 phút, hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc (3 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với EtOAc 0-40% trong isohexan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,55 g, 86%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 188,2, RT 1,37 phút và 1,41 phút (Phương pháp 4).

CHẤT TRUNG GIAN 11



hoặc



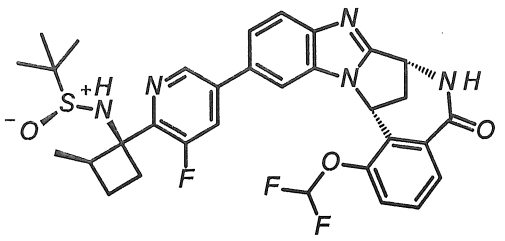
N-[(1S,2R)-1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-2-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit hoặc N-[(1R,2S)-1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-2-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

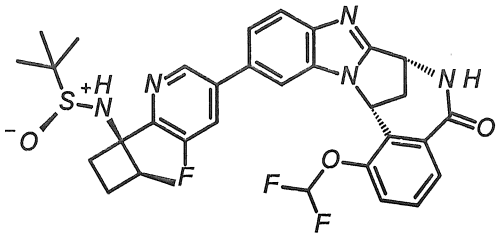
2,5-Dibromo-3-floropyridin (2.34 g, 8,81 mmol) được hòa tan trong DCM (30 mL) và được làm lạnh đến -78°C dưới nitơ, sau đó N-butyllithi (2,5M, 3,5 mL, 8,8 mmol) được

thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong trong 10 phút trước khi thêm dung dịch Chất trung gian 10 (1,50 g, 8,01 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ, sau đó được làm lạnh bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL) và khuấy trong 5 phút. Lớp hữu cơ được tách và làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với EtOAc 0-45% trong isohexan) để thu được hợp chất tiêu đề(800 mg, 27%; đồng phân cis), cộng với tỉ lệ 3: 1 hỗn hợp chủ yếu là đồng phân trans với các đồng phân cis khác (650 mg, 22%).

Hợp chất tiêu đề: δH (300 MHz, CDCl3) 8,49-8,39 (m, 1H), 7,54 (dd, J 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,92 (dtt, J 12,3, 9,0, 1,6 Hz, 1H), 2,71 (h, J 7,4 Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 12H). LCMS (ES+) [M+H]+ 363,0 và 365,0, RT 2,28 phút (Phương pháp 4).

CHẤT TRUNG GIAN 12





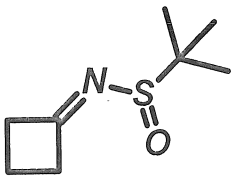
hoặc

N-[(1S,2R)-1-{5-[(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-2-metyl-xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit hoặc N-[(1R,2S)-1-{5-[(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-2-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để Chất trung gian 11 (187 mg, 0,51 mmol), (7R,14R)-1-(difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (200 mg, 0,43 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (16 mg, 0,042 mmol) và tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (20 mg, 0,021 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) dưới nitơ đã được thêm kali photphat hóa trị ba (278 mg, 1,28 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp

phản ứng được khử khí dưới nitơ, sau đó được bịt kín trong ống áp suất và được làm nóng ở 105°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó được phân chia giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách và làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient MeOH 0-10% trong DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (145 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 624,2, RT 2,44 phút (Phương pháp 4).

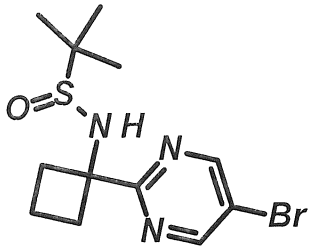
CHẤT TRUNG GIAN 13




N-(Xyclobutyliden)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Dung dịch của xyclobutanone (100 g, 1,43 mol) trong THF (722 mL) được làm lạnh đến 15-20°C. 2-Metyl-2-propanesulfinamit (144 g, 1,19 mol), được làm lạnh đến 15-20°C, được thêm vào, tiếp theo là titan (IV) isopropoxit (847 g, 2,98 mol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 16 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient, EtOAc/ete dầu mỏ 0-20%) để thu được hợp chất tiêu đề (hiệu suất kết hợp từ 19 lô: 2,14 kg, 55%) dưới dạng dầu màu vàng. $\delta_H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 3,37-3,17 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

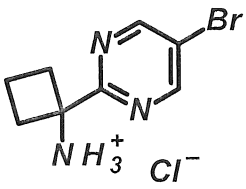
CHẤT TRUNG GIAN 14



N-[1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

5-Bromo-2-iodopyrimidin (345 g, 1,21 mol) được làm lạnh đến 15-20°C và được hòa tan trong DCM khan (6 L). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến khoảng từ -60°C đến -70°C, trong đó n-butyllithi 2,5M (450 mL, 1,13 mol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong trong 2 giờ ở nhiệt độ từ -60°C đến -70°C, sau đó dung dịch Chất trung gian 13 (150 g, 866 mmol) trong DCM khan (150 mL) được thêm vào. Nhiệt độ được duy trì trong khoảng từ -60°C đến -70°C trong 2 giờ với khuấy, trước khi làm ấm đến 15-20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong trong 12 giờ nữa, sau đó sau đó làm nguội bằng nước (100 mL). Mười một lô đã được kết hợp và chiết với DCM (2 x 3330 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1650 mL), được tách và làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với tỉ lệ 1:0:10 đến 1:1:3 EtOAc/DCM/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề (hiệu suất kết hợp từ 11 lô: 1,38 kg, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $\delta_H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 9,00 (s, 2H), 2,65-2,45 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 15

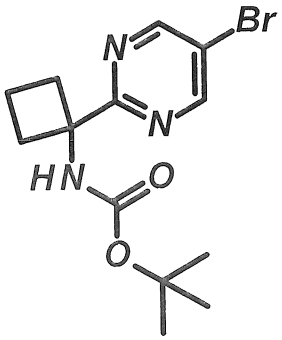


1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)xyclobutanamin hydroclorua

Để sáu lô riêng biệt Chất trung gian 14 (302 g, 909 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,2 L) ở 15-20°C. Hỗn hợp được cho thêm MeOH/axit clohidric (600 mL), và hỗn hợp

phản ứng được khuấy trong ở 15-20°C trong 2 giờ. Sáu lô đã được kết hợp và cô đặc. Phần cặn thô được thêm ete isopropyl (9 L) và MeOH (1 L). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 15-20°C. Chất rắn được lọc, rửa bằng DCM (3 L) vàđược làm khô, để thu được hợp chất tiêu đề (1,21 kg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $\delta_H$(400 MHz, $CD_3OD$) 9,02 (s, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,60-2,27 (m,2H).

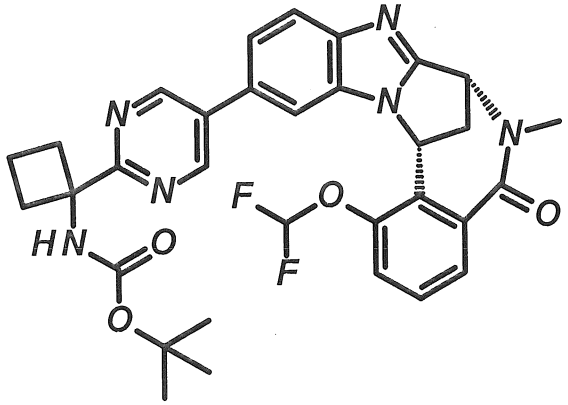
CHẤT TRUNG GIAN 16




tert-Butyl N-[1-(5-bromopyrimidin-2-yl)xyclobutyl]carbamat

Để huyền phù của Chất trung gian 15 (202 g, 764 mmol) trong THF (400 mL), được làm lạnh trên bể nước đá, được thêm di-tert-butyl dicarbonat (183 g, 832 mmol) và triethylamine(154 g, 212 mL, 1,51 mol). Hỗn hợp được khuấy ở 0-5°C trong 30 phút, sau đó nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được để đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc (1000 mL) và nước (600 mL). Pha nước được tách ra, sau đó pha hữu cơ được rửa tuần tự bằng nước (600 mL) và nước muối (2 x 200 mL). Pha hữu cơ được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Chất rắn thu được được làm khô để qua đêm trong chân không ở 50°C để thu được hợp chất tiêu đề (254 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ES+) $[M+Na]^+$ 350,0, RT 2,20 phút (Phương pháp 4).

CHẤT TRUNG GIAN 17

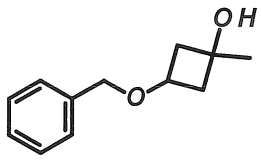


tert-Butyl (1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}xyclobutyl)-carbamat

Bình sấy khô dưới nitơ được gắn với bình ngưng hồi lưu được nạp Chất trung gian 3 (13,3 g, 34,0 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,61 g, 1,71 mmol), XPhos (1,63 g, 3,43 mmol), bis(pinacolato)diboron (9,85 g, 38,8 mmol) và kali axetat (8,5 g, 87 mmol), sau đó 1,4-dioxan (136 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 22 giờ trước khi Chất trung gian 16 (12,3 g, 37,4 mmol) và dung dịch nước kali photphat hóa trị ba(1,27 mol/L, 40 mL, 50,8 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng dưới hồi lưu trong 3 giờ trước khi được nạp thêm tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0)(500 mg, 0,53 mmol), XPhos (510 mg, 1,07 mmol) và dung dịch nước kali photphat hóa trị ba (1,27 mol/L, 20 mL, 25,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng với DCM (600 mL) và rửa bằng nước muối (400 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (500 mL), sau đó các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được đưa qua thiết bị tách pha và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải bằng MeOH/DCM 0-5%) thu được hợp chất tiêu đề (18,0 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,93 (s, 2H), 8,49 (dd, J 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,84 (t, J 72,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J 7,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,01 (d, J 7,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,90 (d, J 13,6 Hz, 1H),

2,84-2,57 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 603,2, RT 1,25 phút (Phương pháp 3).

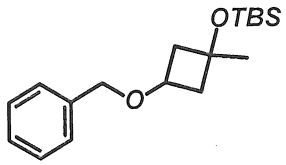
CHẤT TRUNG GIAN 18



3-Benzyloxy-1-metylxyclobutanol

Metylmagiê iođua được điều chế bằng cách bổ sung từ từ iodometan (42,6 mL, 681 mmol) vào hỗn hợp magie (20,7 g, 851 mmol) trong dietyl ete (500 mL). Hỗn hợp được làm nóng trên bồn nước ấm trong 30 phút. Dung dịch metyl-magiê iođua được làm lạnh trong bể nước đá khô/axeton đến nhiệt độ cuối là -25°C, sau đó dung dịch của 3-benzyloxyxyclobutan-1-one (94 mL, 567 mmol) trong dietyl ete (100 mL) được thêm từ từ, duy trì nhiệt độ cuối dưới -10°C. Sau khi hoàn tất bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở -10°C, làm ấm lên đến 15°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó pha loãng với dietyl ete và được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và lớp dung dịch nước được chiết bằng dietyl ete (2 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, sau đó được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (109 g, 100%) (tỉ lệ ~3:1 hỗn hợp các chất đồng phân lập thể) dưới dạng dầu màu vàng. GCMS: chất đồng phân chính RT 3,664 (74,6%), $[M-C_7H_7]^+$ 101, $[M-C_5H_9O_2]^+$ 91; chất đồng phân phụ RT 3,630 (25,4%), $[M-C_7H_7]^+$ 101, $[M-C_5H_9O_2]^+$ 91 (Phương pháp 12).

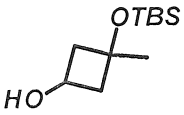
CHẤT TRUNG GIAN 19




(3-Benzyloxy-1-metylxyclobutoxy)-tert-butyl(dimetyl)silane

Imidazol (190 g, 2,79 mol) được thêm vào dung dịch của Chất trung gian 18 (107 g, 558 mmol) trong DMF (1 L). tert-Butyl(cloro)dimetylsilane (252 g, 1,67 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được đổ vào nước đá. Pha nước được chiết bằng dietyl ete (3 x 500 mL). Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước, sau đó được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu thô màu vàng thu được (291 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (heptan, tiếp theo là EtOAc 2% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (121 g, 46%) (tỉ lệ ~3:1 hỗn hợp các chất đồng phân lập thể). Chất đồng phân chính: $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,38-7,24 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 20

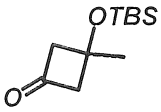



3-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-metylxyclobutanol

Hỗn hợp Chất trung gian 19 (121 g, 257 mmol) trong etanol (500 mL) đã được xử lí bằng Norit (hoặc than hoạt tính) (13 g) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua khoáng chất kizengua và rửa bằng etanol (500 mL). Dịch lọc được chuyển sang bình cầu đáy tròn 3 cổ (4 L) và hỗn hợp được giải tỏa và đổ đầy lại ba lần với agon. Hỗn hợp paladi trên than hoạt tính (10%, 6,1 g, 5,73 mmol) trong nước được thêm vào và hỗn hợp được giải tỏa và đổ đầy lại với agon. Hỗn hợp được giải tỏa và đổ đầy lại ba lần với hydro, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua khoáng chất kizengua dưới dòng nitơ lưu động, sau đó được rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô (68 g) được kết hợp với các lô bổ sung (62 g và 63 g), sau đó được tinh chế bằng

phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 10-20% trong heptan), để thu được hợp chất tiêu đề (164 g, 85%) (tỉ lệ ~8:2 hỗn hợp các đồng phân) dưới dạng dầu không màu. $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 4,52-4,43 (m, 0,2H), 3,98-3,87 (m, 0,8H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1,6H), 1,98-1,91 (m, 0,4H), 1,64-1,58 (m, 0,8H), 1,58-1,52 (m, 0,2H), 1,44 (s, 0,6H), 1,28 (s, 2,4H), 0,88 (s, 7H), 0,87 (s, 2H), 0,07 (s, 6H).

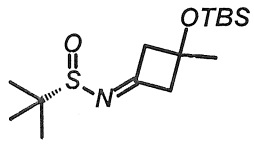
CHẤT TRUNG GIAN 21




3-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-metylxyclobutanone

Để dung dịch của Chất trung gian 20 (192 g, 887 mmol) trong DCM (2 L) ở 5°C được thêm vào Dess-Martin periodinane (452 g, 1,07 mmol). Huyền phù được khuấy ở 10°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (~1 L) và được khuấy cho đến khi không còn khí thoát ra. Dung dịch nước sodium thiosulfat(10%) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu thô màu vàng thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (186 g, 98%) dưới dạng dầu không màu. $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,25-3,13 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 22

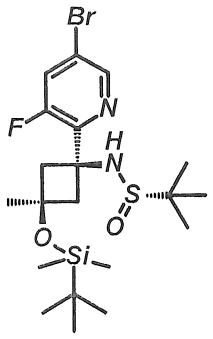



(S)-N-{3-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-metylxyclobutyliden}-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để dung dịch của Chất trung gian 21 (186 g, 0,87 mol) trong THF (2 L) được thêm vào (S)-(-)-tert-butylsulfinamit (126 g, 1,04 mol), tiếp theo là titan(IV) etoxit (367 mL, 1,74 mol).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần dư được pha loãng với axetonitril. Nước (47 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó được lọc qua khoáng chất kizengua và được rửa bằng axetonitril. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Dầu thô màu vàng thu được (264 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (10% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (223 g, 81%) (tỉ lệ ~1:1 hỗn hợp các đồng phân) dưới dạng dầu không màu. $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,59-3,41 (m, 1H), 3,34-3,11 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 318, RT 2,34 phút (Phương pháp 6).

CHẤT TRUNG GIAN 23

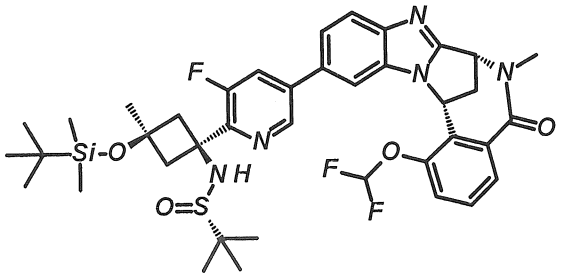



(S)-N-{cis-1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-metylxyclobutyl}-2-metylpropane-2-sulfinamit

Bình đáy tròn ba cổ (2 L) được nạp với 2,5-dibromo-3-floropyridin (26,9 g, 106 mmol) và DCM (750 mL). Dung dịch thu được được làm lạnh bằng đá khô/isopropanol đến -70°C, sau đó n-butyllithi (2,5M trong hexan; 46 mL, 115 mmol) được thêm vào từng giọt, để thu được dung dịch sẫm màu ở -50°C. Nhiệt độ được hạ thấp xuống đến -66°C và dung dịch của Chất trung gian 22 (30,5 g, 96 mmol) trong DCM (150 mL) được thêm vào từng giọt. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ, khi đó nhiệt độ đã tăng lên đến -30°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, và nước được thêm vào để hòa tan các muối kết tủa. Các lớp được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu thô màu nâu sẫm thu được (49,7 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 10-60% trong

heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (9,71 g, 21%). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,47-8,41 (m, 1H), 7,56 (dd, J 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,35 (dd, J 12,6, 3,6 Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,73 (d, J 12,6 Hz, 1H), 2,54 (d, J 12,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 493/495 (Br-pattern), RT 2,50 phút (Phương pháp 6).

CHẤT TRUNG GIAN 24

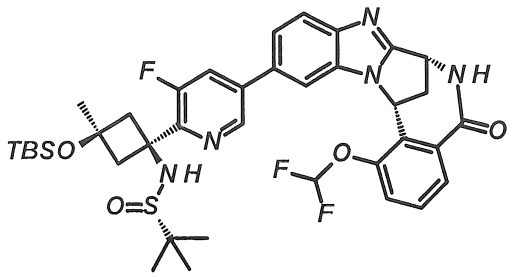



(S)-N-(cis-3-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Bình đáy tròn ba cổ (2 L) được nạp với Chất trung gian 3 (25,6 g, 65,7 mmol), kali axetat (16,1 g, 164 mmol), bis(pinacolato)diboron (20,0 g, 79 mmol) và 1,4-dioxan khan (400 mL). Hỗn hợp phản ứng được giải tỏa và đổ đầy lại ba lần với agon. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (5 mol %, 3,01 g, 3,28 mmol) và XPhos (10 mol %, 3,13 g, 6,57 mmol) được thêm vào. Dụng cụ được giải tỏa và đổ đầy lại hai lần với agon, sau đó đó được đặt trong bể dầu đã được đun nóng sơ bộ ở 110°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và Chất trung gian 23 (32,4 g, 65,7 mmol), được hòa tan trong 1,4-dioxan (400 mL), được thêm vào. Trikali photphat(20,9 g, 99 mmol) và nước (200 mL) được thêm vào, tiếp theo là [1,1′-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dicloropaladi(II) (5 mol %, 2,40 g, 3,28 mmol). Hỗn hợp phản ứng được giải tỏa và đổ đầy lại hai lần với agon, sau đó đặt trong bể dầu đã được đun nóng sơ bộ ở 115°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó axit trithiocyanuric (5,24 g, 29,6 mmol) và than hoạt tính (12 g) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, sau đó được lọc qua miếng chứa khoáng chất kizengua. Miếng lọc được rửa bằng EtOAc và MeOH. Dịch lọc pha loãng với nước (600 mL) và các lớp được tách ra. Lớp dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (2 x 400 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng

nước muối và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Chất bán rắn sẫm màu thu được(~130 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng MeOH 0-20% trong EtOAc), tiếp theo là tái tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (MeOH 0-10% trong EtOAc), để thu được hợp chất tiêu đề (44,6 g, 88%). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,63 (t, J 1,5 Hz, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 7,79 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J 11,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J 72,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,89 (d, J 13,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J 12,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J 12,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) LCMS $[M+H]^+$ 768, RT 2, 44 phút (Phương pháp 6).

CHẤT TRUNG GIAN 25

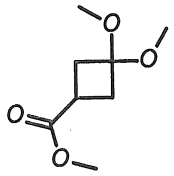



(S)-N-(cis-3-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (1,3 g, 2,78 mmol), Chất trung gian 23 (900 mg, 1,82 mmol) và kali photphat hóa trị ba (1,58 g, 7,29 mmol) lơ lửng trong hỗn hợp 1,4-dioxan (22 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí ba lần bằng nitơ, sau đó tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (90 mg, 0,095 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục khử khí bằng nitrogen và được làm nóng ở 120°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp pha loãng với nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được kết hợp và làm khô (natri sunfat), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng

phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-100%, tiếp theo là MeOH/DCM 0-10%) để thu được hợp chất tiêu đề (930 mg, 65%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 754,2, RT 3,26 phút (Phương pháp 4).

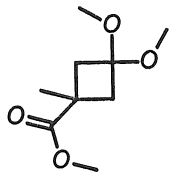
CHẤT TRUNG GIAN 26



Metyl 3,3-dimethoxyxyclobutancarboxylat

Metyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (45 g, 394 mmol), trimetyl orthofocmat (259 mL, 2,37 mol) và p-axit toluensulfonic monohydrat (7,50 g, 39,4 mmol) được kết hợp trong MeOH (500 mL). Dung dịch được khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong chân không. Phần dư được hòa tan trong dietyl ete (500 mL) và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (500 mL). Pha nước được chiết bằng dietyl ete (500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (74,4 g). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN 27

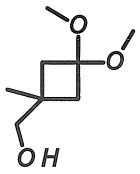


Metyl 3,3-dimethoxy-1-metylxyclobutancarboxylat

n-Butyllithi trong hexan (2.5M, 133 mL, 332 mmol) được thêm vào dung dịch lạnh diisopropylamin (56 mL, 398 mmol) trong THF (1 L) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trước khi cho thêm từng giọt Chất trung gian 26 (68 g, 332 mmol) trong THF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong trong 30 phút trước khi cho thêm từng giọt iodometan (41 mL, 664 mmol), khiến nhiệt độ cuối tăng lên -60°C. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa (1 L) và được chiết bằng dietyl ete (2 x 500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô (64,7 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 10-40% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (52,5 g). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,71 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

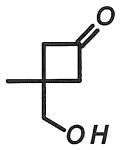
CHẤT TRUNG GIAN 28



(3,3-Dimethoxy-1-metylxyclobutyl)metanol

Để dung dịch của Chất trung gian 27 (42 g, 224 mmol) trong THF (800 mL), được làm lạnh trong bể nước đá, được thêm vào 2,4M dung dịch lithi nhôm hydrua trong THF (94 mL, 235 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Nước (8 mL) được thêm vào từng giọt, tiếp theo là 10% dung dịch nước natri hydroxit (8 mL). Để huyền phù thêm vào nước (24 mL) và hỗn hợp được khuấy. Natri sunfat được thêm vào và huyền phù hạt được lọc. Dịch lọc được rửa bằng dietyl ete, và dịch lọc kết hợp được cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (38 g, 15%) dưới dạng dầu nhạt màu. $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,50 (d, J 5,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,11 (d, J 13,2 Hz, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). GCMS $[M\text{-}CH_3O]^+$ 129, RT 2,325 (90,2%) (Phương pháp 12).

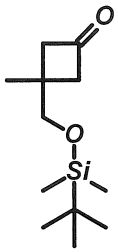
CHẤT TRUNG GIAN 29



3-(Hydroxymetyl)-3-metylxyclobutanone

Để dung dịch Chất trung gian 28 (44,8 g, 280 mmol) được khuấy trong axeton (600 mL) và nước (200 mL) được thêm vào p-axit toluensulfonic monohydrat (53,2 g, 280 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 65°C trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Axeton được loại bỏ bởi cô cạn trong chân không. Hỗn hợp thu được được pha loãng với DCM và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp dung dịch nước được chiết lại ba lần với DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (30,8 g, 78%). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,69 (d, J 5,1 Hz, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 30

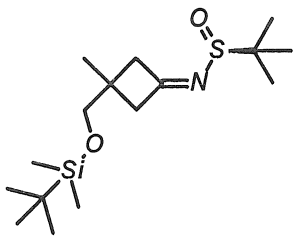


3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3-metylxyclobutanone

Imidazol (0,63 g, 9,29 mmol) được thêm vào dung dịch của Chất trung gian 29 (10,6 g, 55,0 mmol) trong DMF (150 mL), sau đó tert-butyl(cloro)dimetylsilane (24,9 g, 165 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dietyl ete được thêm vào, tiếp theo là nước muối. Lớp hữu cơ được tách và được rửa ba lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô (62 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-10% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (59,5 g) dưới dạng dầu màu vàng. $\delta_H$ (400 MHz,

$CDCl_3$) 3,59 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

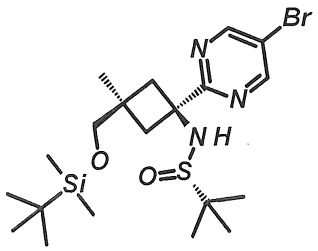
CHẤT TRUNG GIAN 31



(S)-N-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3-metylxyclobutyliden]-2-metyl-propane-2-sulfinamit

Để dung dịch của Chất trung gian 30 (54,5 g, 205 mmol) trong THF (500 mL) được thêm vào (S)-2-metylpropane-2-sulfinamit (29,8 g, 246 mmol) và titan(IV) etoxit (87 mL, 410 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần dư được pha loãng với axetonitril, sau đó nước (47 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó được lọc qua khoáng chất kizengua và được rửa bằng axetonitril. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Dầu thô màu vàng thu được (71,5 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (66,9 g, 98%) dưới dạng dầu màu vàng ( tỉ lệ ~1:1 hỗn hợp các đồng phân). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 3,50 (d, J 1,6 Hz, 2H), 3,46-3,38 (m, 0,5H), 3,24-3,00 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 0,5H), 2,71-2,55 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 12H), 0,90-0,88 (m, 9H), 0,05 (s, 6H).

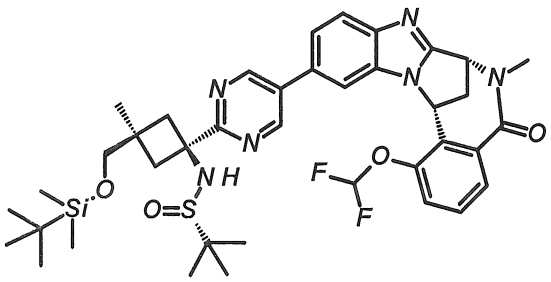
CHẤT TRUNG GIAN 32




(S)-N-[cis-1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Dung dịch của 5-bromo-2-iodopyrimidin (58,6 g, 206 mmol) trong DCM (500 mL) được làm lạnh đến -78°C. n-Butyllithi (2,5M trong hexan, 90 mL, 226 mmol) được thêm vào từng giọt trên 10 phút, thu được huyền phù đặc. Hỗn hợp được khuấy trong 40 phút ở -78°C. Dung dịch của Chất trung gian 31 (56,8 g, 171 mmol) trong DCM (500 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong trong 2,5 giờ ở -78°C, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa và được khuấy trong 5 phút. Sau khi pha loãng với nước, các lớp được tách ra. Lớp dung dịch nước được chiết hai lần với DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối và được làm khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng tỉ lệ 1:1 đến 0:1 heptan:EtOAc), tiếp theo là tinh chế thêm bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 20-80% trong heptan), để thu được hợp chất tiêu đề (16 g, 17%). $\delta_H$ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,76 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,58 (d, J 9,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J 9,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J 12,7 Hz, 1H), 2,54-2,38 (m, 2H), 2,30 (d, J 12,3 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 490/492 (Br-pattern), RT 2,49 phút (Phương pháp 6).

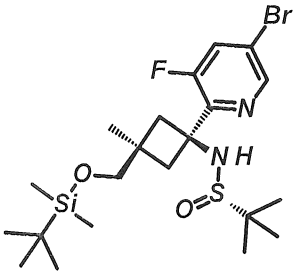
CHẤT TRUNG GIAN 33



(S)-N-[cis-3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloro-methoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Bình đáy tròn (2 L) được nạp với Chất trung gian 3 (11,1 g, 28,4 mmol), kali axetat (6,97 g, 71,0 mmol), bis(pinacolato)diboron (8,65 g, 34,1 mmol) và 1,4-dioxan (170 mL). Dụng cụ được rửa ba lần với agon, sau đó tris-(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,30 g, 1,42 mmol) và XPhos (1,35 g, 2,84 mmol) được thêm vào. Dụng cụ được giải tỏa và đổ đầy lại hai lần với agon, sau đó được làm nóng ở 115°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Chất trung gian 32 (16,2 g, 28,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (170 mL) được thêm vào, tiếp theo là nước (70 mL) và kali photphat hóa trị ba khan (9,04 g, 42,6 mmol). Dụng cụ lại được khử khí hai lần với agon, sau đó [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dicloro-paladi(II) (1,04 g, 1,42 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 115°C trong 5 giờ, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Axit trithiocyanuric (2,27 g, 12,78 mmol) và than hoạt tính (5,19 g) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với nước và EtOAc và được lọc, rửa chất rắn bằng EtOAc. Các lớp được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và được khuấy qua đêm. Các lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không,vàphần dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng MeOH 0-10% trong EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề (17,5 g, 81%). LCMS $[M+H]^+$ 765, RT 2,46 phút (Phương pháp 6).

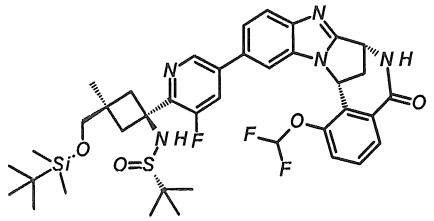
CHẤT TRUNG GIAN 34




(S)-N-[cis-1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

2,5-Dibromo-3-floropyridin (2,4 g, 9,23 mmol) được hòa tan trong DCM (120 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -65°C trong bể nước đá khô-axeton. n-Butyl-lithi (2,5M trong hexan, 3,8 mL, 9,5 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở -65°C trong 15 phút. Chất trung gian 31 (2,4 g, 7,2 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước amoni clorua ở 0°C và được chiết hai lần với DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không, sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-50%) để thu được hợp chất tiêu đề (1,15 g, 31%). $\delta_H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 8,47 (dd, J 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

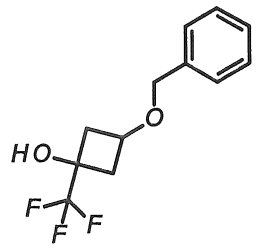
CHẤT TRUNG GIAN 35



(S)-N-[cis-3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloro-methoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (405 mg, 0,87 mmol), Chất trung gian 34 (400 mg, 0,79 mmol), kali photphat hóa trị ba (734 mg, 3.39 mmol) và trixyclohexyl-photphoni tetrafloroborat (40 mg, 0,11 mmol) lơ lửng trong hỗn hợp 1,4-dioxan (10 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp được khử khí ba lần bằng nitơ trước khi cho thêm tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (40 mg, 0,042 mmol). Hỗn hợp tiếp tục được khử khí bằng nitơ và được làm nóng ở 110°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-100%, tiếp theo là MeOH/DCM 0-10%) để thu được hợp chất tiêu đề (280 mg, 46%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 768,2, RT 3,42 phút (Phương pháp 4).

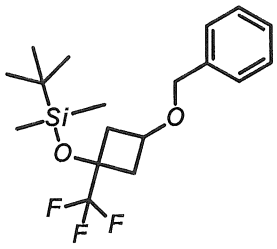
CHẤT TRUNG GIAN 36



3-(Benzyloxy)-1-(triflorometyl)xyclobutan-1-ol

TBAF trong THF (1M, 2.84 mL) được thêm vào từng giọt vào dung dịch được khuấy 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-one (5 g, 28,4 mmol) và trimetyl(triflorometyl)silane (5,03 mL, 34,1 mmol) trong THF (50 mL) ở 0°C (nhiệt độ bên ngoài). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó là qua đêm ở nhiệt độ phòng. Thêm TBAF trong THF (25,5 mL) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (50 mL) được thêm vào và hỗn hợp được đổ vào nước muối (50 mL). Phần dư được chiết bằng EtOAc (3 x 75 mL). Các pha hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối (25 mL) và được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu thô màu cam thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (6,5 g, 92%) dưới dạng dầu màu cam nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 7,42-7,27 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (p, J 6,7 Hz, 1H), 2,91-2,74 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,32-2,15 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN 37

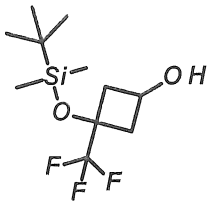


[3-(Benzyloxy)-1-(triflorometyl)xyclobutoxy](tert-butyl)dimetylsilane

tert-Butyldimetylsilyl trifluorometansulfonat (6,16 mL, 30 mmol) được thêm vào từng giọt vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 36 (6 g, 24,4 mmol) và 2,6-dimetyl-pyridin

(8,16 mL, 70 mmol) trong DCM (60 mL) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng để qua đêm. Hỗn hợp đã được xử lí bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (60 mL) và các lớp được tách ra. Pha nước được chiết thêm bằng DCM (60 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (8,14 g, 93%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 7,45-7,27 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,82 (p, J 6,8 Hz, 1H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

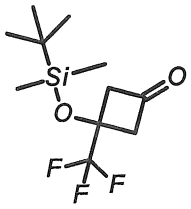
CHẤT TRUNG GIAN 38




3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-(trifloromethyl)xyclobutan-1-ol

Khuấy hỗn hợp Chất trung gian 37 (8,14 g, 22,6 mmol) và 10% paladitrên cacbon (50% trong nước, 2,41 g, 11,3 mmol) trong etanol (163 mL) được đặt trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó được lọc qua celite. Dịch lọc đóng bánh được rửa bằng MeOH (3 x 50 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn sẫm màu thu được được lọc qua celite và dịch lọc đóng bánh được rửa bằng MeOH (3 x 50 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (6,2 g, 98%) dưới dạng sáp màu vàng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 4,21-4,01 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,34-2,14 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

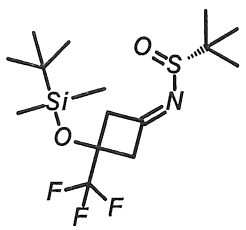
CHẤT TRUNG GIAN 39



3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-(triflorometyl)xyclobutan-1-one

Dess-Martin periodinane (11,3 g, 26,9 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 38 (6,2 g, 22,2 mmol) trong DCM (175 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với DCM (50 mL) và được lọc qua miếng celite. Dịch lọc đóng bánh được rửa thêm bằng DCM (25 mL), và dịch lọc được đổ vào dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL). Các lớp được tách ra, và pha nước được chiết thêm bằng DCM (50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Chất rắn dạng sáp kết tinh thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (5,71 g, 86%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 3,61-3,40 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,20-0,13 (m, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 40

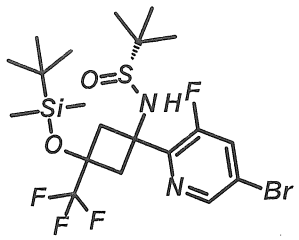


(R)-N-(3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-(triflorometyl)xyclobutyliden)-2-metyl-propane-2-sulfinamit

Titan(IV) etoxit (24,4 mL, 38,1 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 39 (5 g, 18,6 mmol) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó (R)-2-metylpropane-2-sulfinamit (4,52 g, 37,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng ở 65°C trong 1,5 giờ, sau đó được làm lạnh đến

nhiệt độ phòng. Hỗn hợp pha loãng với nước muối (70 mL), EtOAc (200 mL) và nước (35 mL), sau đó được khuấy mạnh mẽ trong 15 phút. Lớp hữu cơ được chắt và nhũ tương còn lại được lọc qua giấy lọc. Dịch lọc được chiết thêm bằng EtOAc (100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối (50 mL) và được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Siro thô màu vàng thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (5,5 g, 80%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 4,18-3,11 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,15 (s, 6H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 372,15, RT 1,52 phút (Phương pháp 8).

CHẤT TRUNG GIAN 41

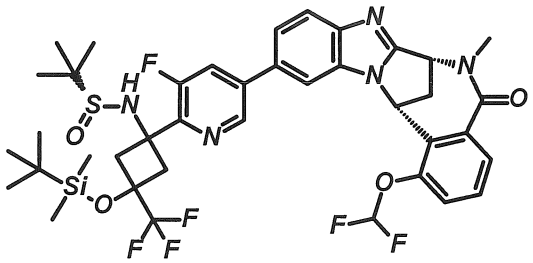



(R)-N-[1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-(trifloro-metyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

n-Butyllithi trong hexan (2,5M, 3,47 mL, 8,66 mmol) được thêm vào từng giọt vào dung dịch được khuấy 2,5-dibromo-3-floropyridin (2,17 g, 8,51 mmol) trong DCM (140 mL) ở -70°C (nhiệt độ bên ngoài). Sau khi khuấy trong 15 phút, dung dịch của Chất trung gian 40 (2,75 g, 7,4 mmol) trong DCM (14 mL) được thêm vào từng giọt. Quá trình khuấy được duy trì ở -70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng trong khoảng 1,5 giờ, sau đó được làm lạnh lại đến 0°C. Dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy mạnh mẽ trong 10 phút. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng 0-50% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,68 g, 42%) dưới dạng chất gôm màu cam nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 8,46 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,50-3,33 (m, 1H), 3,13-2,89

(m, 2H), 2,88-2,59 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 9H), 0,95-0,69 (m, 9H), 0,24 tới -0,07 (m, 6H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 547,2, RT 1,91 phút (Phương pháp 9).

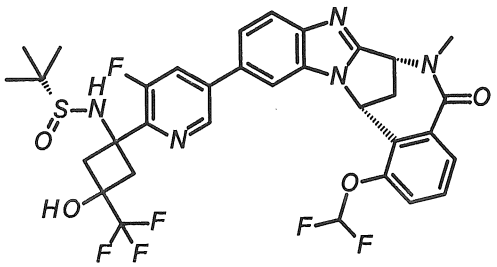
CHẤT TRUNG GIAN 42



(R)-N-[3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-(triflorometyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Chất trung gian 4 (886 mg, 1,84 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 41 (840 mg, 1,53 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) tại nhiệt độ phòng trong bình áp suất có thể bịt kín. Hỗn hợp đã được xử lí bằng 2M dung dịch nước kali cacbonat (2,3 mL) và được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. XPhos (73 mg, 0.15 mmol) và XPhos Pd G2 (121 mg, 0,15 mmol) được thêm vào và bình được bịt kín. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sẫm màu được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được đổ vào nước muối (50 mL). Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 25 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL) và được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn sẫm màu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM). Bọt màu nâu nhạt thu được được tinh chế thêm bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (1,00 g, 76%) dưới dạng bọt màu trắng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 8,64 (dd, J 3,4, 1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,82-7,30 (m, 6H), 7,19-6,53 (m, 1H), 6,35-6,21 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,17-2,67 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 9H), 1,00-0,63 (m, 9H), 0,25 to -0,05 (m, 6H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 822,4, RT 2,22/2,26 phút (Phương pháp 10).

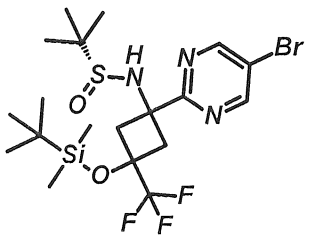
CHẤT TRUNG GIAN 43



(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

TBAF trong THF (1M, 2,33 mL, 2,32 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 42 (1 g, 1,16 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm ấm và được khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được đổ vào nước (25 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 25 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL) và được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Chất rắn màu trắng nhạt thu được (0,9 g) lơ lửng trong DMSO-MeOH (tỉ lệ 1:1; 6 mL). Hồ bột đặc thu được được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề dạng thô (0,82 g) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 708,4, RT 3,11 phút (Phương pháp 11).

CHẤT TRUNG GIAN 44

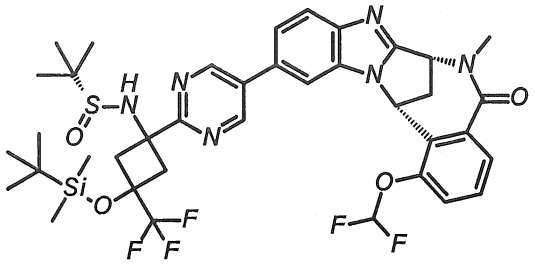


(R)-N-[1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-(trifloro-metyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

n-Butyllithi trong hexan (2,5M, 5,09 mL, 12,7 mmol) được thêm vào từng giọt vào dung dịch được khuấy 5-bromo-2-iodopyrimidin (3,56 g, 12,51 mmol) trong DCM (230 mL) ở -70°C (nhiệt độ bên ngoài). Sau khi khuấy trong 15 phút, dung dịch Chất trung gian

40 (4,04 g, 10,9 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm vào từng giọt. Quá trình khuấy được duy trì ở -70°C trong 2 giờ. Trong khi ở nhiệt độ này, hỗn hợp được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (150 mL) và hồ xi-măng thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng DCM (100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu/chất rắn màu nâu sẫm thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan). Tinh chế thêm dầu vàng tinh khiết một phần thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silic điôxit pha đảo (gradient rửa giải bằng 10-100% axetonitril trong nước được pha với axit fomic 0,1%) thu được hợp chất tiêu đề (0,51 g, 9%) dưới dạng dầu màu cam nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 8,81-8,74 (m, 2H), 4,48 (d, J 33,1 Hz, 1H), 3,90-2,64 (m, 4H), 1,23-1,15 (m, 9H), 0,97-0,70 (m, 9H), 0,22 to -0,05 (m, 6H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 530/532, RT 1,53 phút (Phương pháp 8).

CHẤT TRUNG GIAN 45

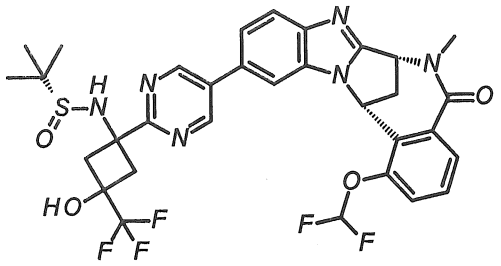


(R)-N-[3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-pyrimidin-2-yl}-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Chất trung gian 4 (552 mg, 1,15 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy Chất trung gian 44 (507 mg, 0,96 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL) tại nhiệt độ phòng trong bình áp suất có thể bịt kín. Hỗn hợp đã được xử lí bằng 2M dung dịch nước kali cacbonat (1,44 mL) và hỗn hợp được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. XPhos (46 mg, 0,1 mmol) và XPhos Pd G2 (75 mg, 0,1 mmol) được thêm vào và bình được bịt kín. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sẫm màu được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được đổ vào nước muối (50 mL). Các lớp được tách ra và pha nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp rửa bằng nước

muối (25 mL) và được làm khô ($MgSO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn sẫm màu thu được (1,18 g) được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (gradient rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan). Bọt thô màu cam nhạt thu được tinh chế thêm bằng phép sắc ký cột trên silic điôxit pha đảo (gradient rửa giải bằng 10-100% axetonitril trong nước được pha với axit fomic 0,1%) để thu được hợp chất tiêu đề (0,61 g, 79%) dưới dạng chất nền thủy tinh màu trắng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 9,04-8,87 (m, 2H), 8,50 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56-7,31 (m, 3H), 6,89 (t, J 72,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J 7,2 Hz, 1H), 5,04 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,66-4,40 (m, 1H), 3,64 (d, J 14,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 5H), 1,36-1,14 (m, 9H), 1,02-0,66 (m, 9H), 0,26 to -0,11 (m, 6H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 805,4, RT 1,54 phút (Phương pháp 8).

CHẤT TRUNG GIAN 46

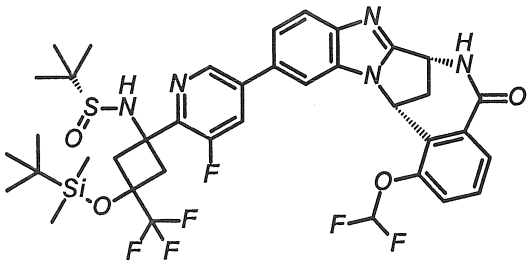


(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

TBAF trong THF (1M, 1,52 mL) đã được thêm vào dung dịch được khuấy của Chất trung gian 45 (0,61 g, 0,76 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó đổ vào nước (35 mL). Phần cặn được chiết bằng EtOAc (3 x 35 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), sau đó được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong chân không, để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,474 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CD_3OD$) 9,14-9,04 (m, 2H), 8,47-8,35 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,03 (m, 3H), 6,49 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73-3,57 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,75 (d, J 14,4

Hz, 1H), 1,33-1,19 (m, 9H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 691,25, RT 1,10 & 1,13 phút (Phương pháp 8).

CHẤT TRUNG GIAN 47

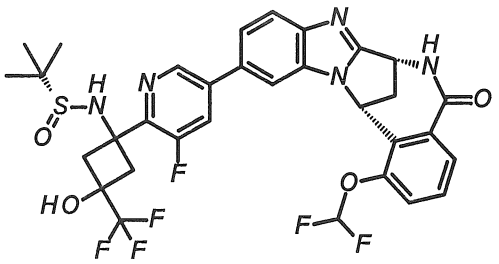


(R)-N-[3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floro-pyridin-2-yl}-3-(triflorometyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để dung dịch được khuấy của Chất trung gian 41 (400 mg, 0,73 mmol) và (7R,14R)-1-(difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (383 mg, 0,8 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) đã được thêm vào dung dịch kali cacbonat 2M (1,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ, sau đó XPhos (35 mg, 0,07 mmol) và XPhos Pd G2 (57 mg, 0,07 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong ống kín ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, sau đó pha loãng với EtOAc (50 mL) và rửa bằng nước muối (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient bằng EtOAc/heptan 0-100% tiếp theo đó là 0-20% MeOH/EtOAc), sau đó bằng sắc ký cột trên silic điôxit pha đảo (rửa giải gradient với axetonitril/nước 10-100% + axit fomic0,1%), để thu được hợp chất tiêu đề (469 mg, 72%) (tỉ lệ 4:5 hỗn hợp của đồng phân cis/trans) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 8,62 (dd, J 7,2, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dt, J 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,09 (t, J 5,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J 72,6 Hz, 1H), 6,37 (dd, J 7,2, 4,2 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91-3,83 (m, 0,56H, chính), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 0,44H, phụ), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 1,18 (s, 4H, phụ), 1,17 (s, 5H, chính),

0,94 (s, 4H, phụ), 0,70 (s, 5H, chính), 0,19 (d, J 11,3 Hz, 2,67H, phụ), -0,01 (d, J 11,3 Hz, 3,33H, chính).

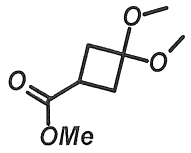
CHẤT TRUNG GIAN 48



(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(Difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metano-benzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để dung dịch của Chất trung gian 47 (469 mg, 0,56 mmol) trong THF (6 mL) đã được thêm TBAF trong THF (1M, 1,11 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C trong 2 giờ, sau đó được làm lạnh, pha loãng với nước muối (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 50 mL) và sấy khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề thô (440 mg, định lượng) dưới dạng bột màu trắng nhạt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 8,49 (d, J 23,5 Hz, 1H), 8,41-8,28 (m, 1H), 7,67 (dd, J 31,2, 8,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J 13,3, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J 12,0, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,78 (td, J 72,7, 4,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,86 (t, J 6,5 Hz, 1H), 4,43-4,04 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,06-2,55 (m, 4H), 1,11 (d, J4,1 Hz, 9H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 694,3, RT 1,35 và 1,40 phút (Phương pháp 9).

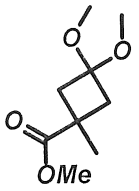
CHẤT TRUNG GIAN 49




Metyl 3,3-dimethoxyxyclobutancarboxylat

Ethyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (53 g, 372,8 mmol), trimetyl orthofocmat (200 mL, 1830 mmol) và 4-axit metylbenzenesulfonic hydrat (1:1) (7,09 g, 37,3 mmol) được kết hợp trong metanol (500 mL) và được đun nóng dưới hồi lưu, khuấy, trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong dietyl ete (500 mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (400 mL). Pha nước được chiết bằng dietyl ete (500 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn được hỗn hợp đẳng phí với heptan, để loại bỏ trimetyl orthofocmat còn lại, để thu được hợp chất tiêu đề (71,5 g, 99%) dưới dạng dầu màu be nhạt. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN 50

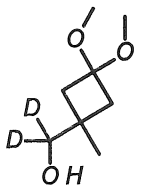



Metyl 3,3-dimethoxy-1-metylxyclobutancarboxylat

Trong môi trường khí nitơ, dung dịch LDA 2M (108,5 mL, 217 mmol trong THF) đã được thêm vào THF (300 mL) ở -78°C. Dung dịch Chất trung gian 49 (90%, 35 g, 180,8 mmol) trong THF (50 mL) đã được thêm vào từng giọt trong 25 phút, duy trì nhiệt độ bên trong ở -78°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó iodometan (15 mL, 241 mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 30 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 1 giờ. Hỗn hợp này được đổ vào dung dịch $NH_4Cl$ bão hòa (300 mL) và được chiết bằng dietyl ete (2 x 500 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và sấy khô ($Na_2SO_4$), sau đó được lọc và bay hơi

đến khô. Phần dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (EtOAc 40% trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (23 g, 57%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (23 g, 57%). $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 3,70 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

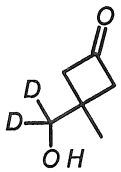
CHẤT TRUNG GIAN 51



Dideuterio(3,3-dimethoxy-1-metylxyclobutyl)metanol

Trong môi trường khí nitơ, huyền phù LiAlD4 (5 g, 119 mmol) trong THF (400 mL) ở 0°C (bể nước đá) được thêm từng giọt vào dung dịch của Chất trung gian 50 (27,2 g, 118,5 mmol) trong THF (100 mL). Khi bổ sung hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng để qua đêm, sau đó làm lạnh trong bồn nước đá. Nước (5 mL) được thêm vào từng giọt khi khuấy. Huyền phù hình thành được pha loãng với THF (150 mL), sau đó bổ sung dung dịch NaOH 15% (5 mL) và nước (15 mL). Để huyền phù thu được được thêm $Na_2SO_4$ (40 g), và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Huyền phù dạng hạt được lọc và rửa bằng dietyl ete, sau đó các màng lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, để tạo ra hợp chất tiêu đề (23,8 g, 99%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (23,8 g, 99%). $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 3,22-3,07 (m, 6H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 52

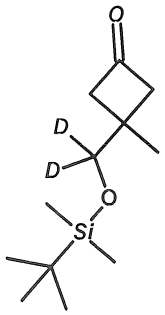


3-[Dideuterio(hydroxy)metyl]-3-metylxyclobutanone

Để dung dịch Chất trung gian 51 (23,8 g, 117,3 mmol) trong axeton (240 mL) và nước (80 mL) được thêm 4-axit metylbenzenesulfonic hydrat (1:1) (5 g, 26,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 65°C trong 2 giờ, sau đó được phép giữ nguyên ở nhiệt độ

phòng để qua đêm. Các axeton đã được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được điều chế bằng $NaHCO_3$ rắn đến pH 8 và được chiết bằng DCM (5 x 130 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được lọc qua phễu, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất tiêu đề (16 g, 94%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 3,12-2,92 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,36 (s, 3H).

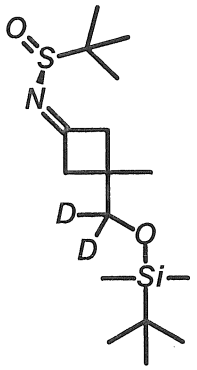
CHẤT TRUNG GIAN 53




3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideuterio)metyl}-3-metylxyclobutanone

Để dung dịch của Chất trung gian 52 (16 g, 110 mmol) trong DMF (100 mL) được thêm 1H-imidazol (15 g, 220 mmol) và tert-butyl(cloro)dimetylsilane (22 g, 146 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó pha loãng với dietyl ete (250 mL) và nước (200 mL). Các lớp được tách ra, sau đó lớp dung dịch nước được chiết bằng dietyl ete (250 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 80 mL) và làm khô trên $MgSO_4$, sau đó được lọc và cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (30 g, 97%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. $\delta_H$ (250 MHz, $CDCl_3$) 3,13-2,94 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

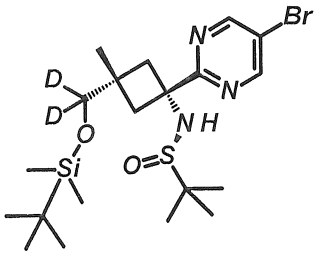
CHẤT TRUNG GIAN 54



N-(3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideuterio)metyl}-3-metylxyclobutyliden)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Để dung dịch của Chất trung gian 53 (30 g, 107 mmol) trong THF khan (250 mL) trong môi trường nitơ được thêm vào (R)-2-metylpropane-2-sulfinamit (15,53 g, 128,1 mmol), tiếp theo là titan(IV) etoxit (50 mL, 202,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Các phần khác của (R)-2-metylpropane-2-sulfinamit (2,8 g, 23,1 mmol) và titan(IV) etoxit (5 mL, 20,27 mmol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và nước (13 mL) đã được thêm vào, tiếp theo là EtOAc (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và chất rắn được rửa kỹ bằng EtOAc. Dịch lọc được làm khô trên $Na_2SO_4$, sau đó được lọc và bay hơi trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột (5-20% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (31,5 g, 84%) dưới dạng dầu màu vàng. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 3,47-3,16 (m, 1H), 3,13-2,83 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 9H), 0,05 (s, 6H) (tỉ lệ 1: 1 hỗn hợp của các đồng phân E/Z)

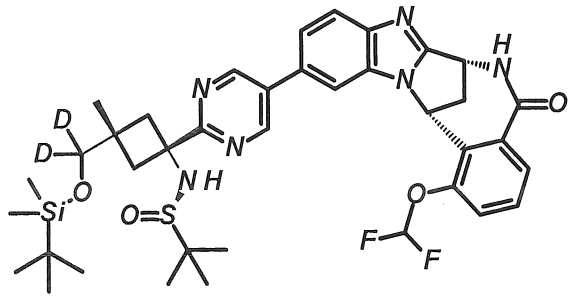
CHẤT TRUNG GIAN 55



N-[1-(5-Bromopyrimidin-2-yl)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideuterio)metyl}-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Trong môi trường khí nitơ, dung dịch của 5-bromo-2-iodopyrimidin (71,2 g, 250 mmol) trong DCM khan (1,25 L) được làm lạnh đến -78°C. Để dung dịch được thêm vào dung dịch butyllithi 2,5M (100 mL, 250 mmol trong hexan) qua ống thông, duy trì nhiệt độ bên trong dưới -68°C. Huyền phù đậm đặc được khuấy trong 20 phút ở -78°C. Dung dịch Chất trung gian 54 (24 g, 68,3 mmol) trong DCM khan (100 mL) đã được thêm vào, duy trì nhiệt độ bên trong dưới -68°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó dung dịch $NH_4Cl$ bão hòa (400 mL) và nước (100 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng, sau đó pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng DCM (2 x 300 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên $Na_2SO_4$, sau đó được lọc và bay hơi trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (20-100% EtOAc trong heptan), sau đó được kết tinh lại từ heptan. Phần dư được tinh lọc thêm bằng phép sắc ký cột nhanh (20 - 35% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (0,93 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 8,70 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

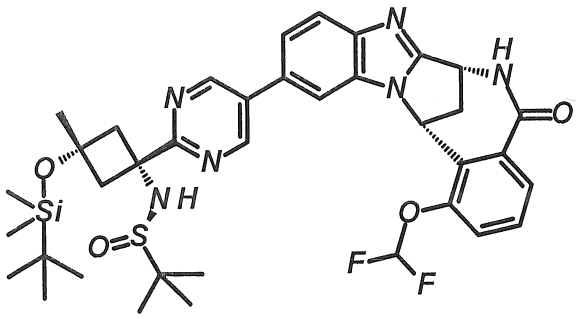
CHẤT TRUNG GIAN 56



N-(cis-3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideutero)metyl}-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloro-methoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Dung dịch Chất trung gian 55 (1,36 g, 2,51 mmol), (7R,14R)-1-(difloro-methoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metano-benzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) (1,32 g, 2,51 mmol) và kali photphat hóa trị ba (2,13 g, 10 mmol) trong 1,4 dioxan (5 mL) và nước (1,5 mL) được khử khí bằng nitơ, sau đó tris(dibenzylideneaxeton)-dipaladi(0) (0,12 g, 0,13 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloroborat (0,11 g, 0,3 mmol) đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 16 giờ, sau đó pha loãng với nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL) và làm khô trên $Na_2SO_4$, sau đó được lọc và bay hơi trong chân không. Dầu màu nâu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột sử dụng cột KP-NH 55 g (50-100% EtOAc trong heptan, tiếp theo là 0-15% MeOH trong EtOAc) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,68 g, 94%) dưới dạng bột màu vàng. $\delta_H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,23 (dd, J 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,84-7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, J 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 6,37 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,90 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,75 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J 12,3 Hz, 1H), 2,46-2,40 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (d, J 0,8 Hz, 6H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 753,4, RT 1,87 phút (Phương pháp 1).

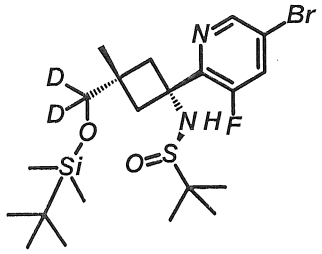
CHẤT TRUNG GIAN 57



N-[cis-3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Được điều chế từ Chất trung gian 32 và (7R,14R)-1-(difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) theo quy trình được mô tả cho Chất trung gian 56. LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 751,2, RT 3,20 phút (Phương pháp 1).

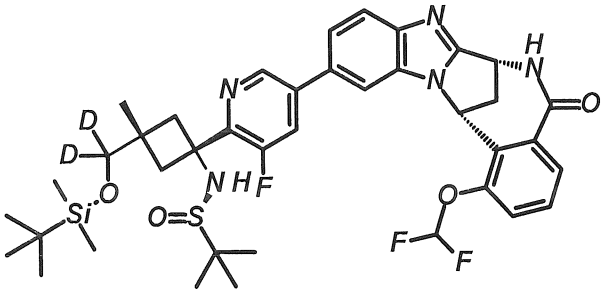
CHẤT TRUNG GIAN 58



N-[1-(5-Bromo-3-floropyridin-2-yl)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideuterio)-metyl}-3-metylxyclobutyl]-2-metylpropane-2-sulfinamit

Được điều chế từ Chất trung gian 54 và 2,5-dibromo-3-floropyridin theo quy trình được mô tả cho Chất trung gian 55. $\delta_H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 8,41-8,35 (m, 1H), 7,47 (dd, J 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,70 (d, J 12,9 Hz, 1H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 509,05, RT 1,67 phút (Phương pháp 1).

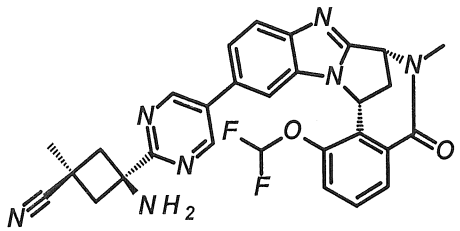
CHẤT TRUNG GIAN 59



N-(cis-3-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy(dideutero)metyl}-1-{5-[(7R,14R)-1-(difloro-methoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-3-metylxyclobutyl)-2-metylpropane-2-sulfinamit

Được điều chế từ Chất trung gian 58 và (7R,14R)-1-(difloromethoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one (Tài liệu WO 2016/050975, Chất trung gian 171) theo quy trình được mô tả cho Chất trung gian 56. $\delta_H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) 9,14 (d, J 6,8 Hz, 1H), 8,73-8,62 (m, 1H), 8,23 (dd, J 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J 12,2, 1,8 Hz, 1H), 7,86-7,54 (m, 4H), 7,54-7,47 (m, 2H), 6,36 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,89 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,49 (dt, J 13,4, 6,9 Hz, 1H), 2,74 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,87 (s, 3H), 0,07 (d, J 1,2 Hz, 6H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 770,3, RT 1,60 phút (Phương pháp 1).

VÍ DỤ 1

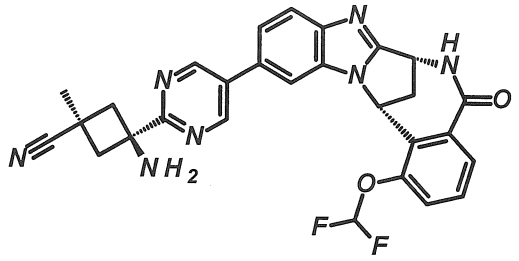


cis-3-Amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril

Để chất trung gian 5 (178 mg, 0,24 mmol) hòa tan trong MeOH (5 mL) đã được thêm axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (0,31 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ

phòng trong 90 phút, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất nền thủy tinh màu nâu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với DCM 100% đến MeOH/DCM25%). Hỗn hợp thu được của các đồng phân cis và trans được tinh chế bằng HPLC được chuẩn bị sẵn để thu được hợp chất tiêu đề (9 mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\delta_H$(300 MHz, DMSO-$d_6$) 9.07 (s, 2H), 8,32-8,20 (m, 1H), 7,96-7.40 (m, 6H), 6,31 (d, J7,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J7,1 Hz, 1H), 3,52 (dt, J14,1, 7,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 542,0, RT 1,766 phút (Phương pháp1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 542,2, RT 1,43 phút (Phương pháp 2).

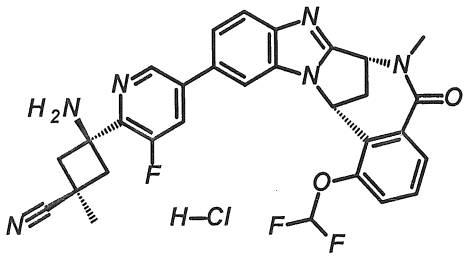
VÍ DỤ 2



cis-3-Amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril

Để chất trung gian 6 (50 mg, 0,079 mmol) hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL) đã được thêm axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó tách ra giữa EtOAc (10 mL) và dung dịch axit clohydric 0,5M (10 mL). Lớp dung dịch nước được rửa bằng DCM (2 x 10 mL), sau đó được rửa bằng dung dịch natri cacbonat và chiết vào DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Chất rắn thô màu trắng (hỗn hợp của đồng phân cis và trans) được tinh chế bằng HPLC đã được chuẩn bị sẵn để thu được hợp chất tiêu đề (12 mg, 29%). $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,23 (dd, J 5,7, 3,7 Hz, 1H), 7,97-7,43 (m, 6H), 6,36 (d, J 6,9 Hz, 1H), 4,90 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 528,0, RT 1,69 phút (Phương pháp 1).

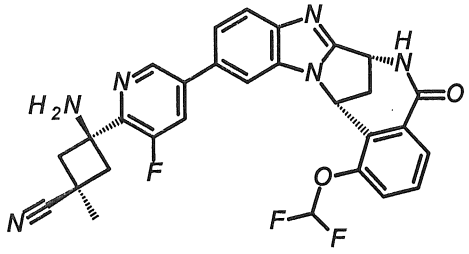
VÍ DỤ 3



cis-3-Amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-1-metylxyclobutancarbonitril

Chất trung gian 8 (120 mg, 0,181 mmol) được hòa tan trong axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dietyl ete đã được thêm vào, và kết tủa được lọc, để thu được hợp chất tiêu đề (82 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng (chứa 7% đồng phân trans). $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 8,99 (s, 3H), 8,84 (t, J 1.8 Hz, 1H), 8,28 (p, J 4,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J 12,3, 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,43 (m, 6H), 6,31 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J 7,0 Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33-3,13 (m, 4H), 2,86 (d, J 13,8 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 559,0, RT 1,93 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 559,0, 1,71 phút (Phương pháp 2).

VÍ DỤ 4

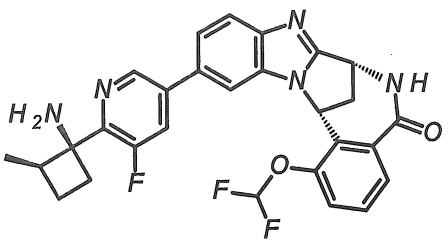


cis-3-Amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril

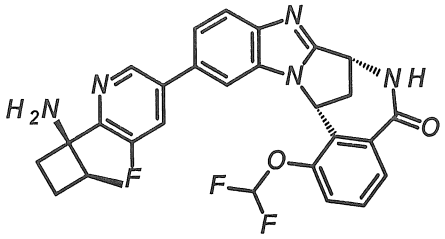
Chất trung gian 9 (102 mg, 0,177 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL) và được xử lý bằng axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

trong 1 giờ. Dietyl ete đã được thêm vào, và kết tủa được hình thành đã được lọc. Phần cặn thô (hỗn hợp của đồng phân cis và trans, 81 mg) được tinh chế bằng HPLC được chuẩn bị sẵn để thu được hợp chất tiêu đề (11 mg, 13%). $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,9 Hz, 1H), 8,62 (t, J 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J 6,4, 3,0 Hz, 1H), 7,99-7,44 (m, 7H), 6,35 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,89 (t, J 6,7 Hz, 1H), 3,49 (dt, J 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,35 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 545,0, RT 1,79 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 545,2, RT 1,38 phút (Phương pháp 2).

VÍ DỤ 5



hoặc

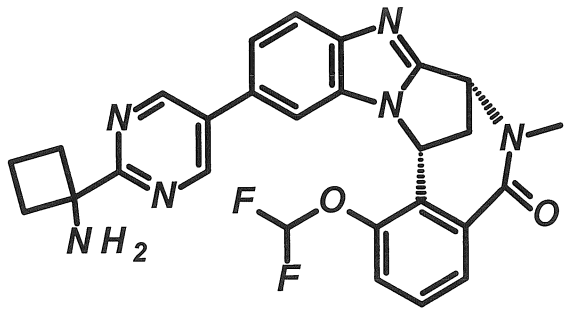


(7R,14R)-11-{6-[(1S,2R)-1-Amino-2-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one hoặc (7R,14R)-11-{6-[(1R,2S)-1-Amino-2-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Để Chất trung gian 12 (135 mg, 0,22 mmol) hòa tan trong axetonitril (10 mL) được thêm vào dung dịch axit clohydric 2M (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 2M (30 mL). Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient với MeOH 0-20% trong DCM) để thu được hợp chất tiêu đề (112 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 8,60 (t, J 1,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J 6,5, 3,0 Hz, 1H), 7,95-7,42 (m, 7H), 6,36 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,89 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,48 (dq, J 13,9, 7,0 Hz, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,80-1,63 (m,

1H), 1,14 (d, J 6,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 520,0, RT 1,68 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 520,2, RT 1,45 phút (Phương pháp 2).

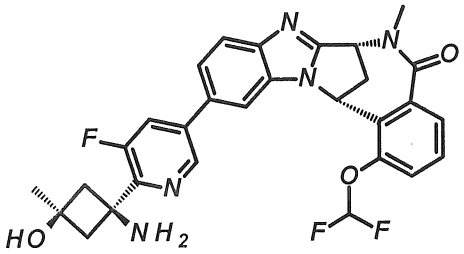
VÍ DỤ 6



(7R,14R)-11-[2-(1-Aminoxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflоromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Để dung dịch của Chất trung gian 17 (18,0 g, 29,9 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL) đã được thêm axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước (500 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 300 mL). Lớp dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N, dẫn đến kết tủa của chất rắn. EtOAc (500 mL) đã được thêm vào và hỗn hợp được khuấy cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan. Phần cặn được phân chia, sau đó lớp dung dịch nước được chiết thêm bằng EtOAc (500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được lọc, sau đó cô đặc trong chân không và sấy khô qua đêm trong điều kiện chân không cao. Dư lượng bọt bị lơ lửng trong hỗn hợp dietyl ete và hexan (150 mL), sau đó khuấy và lắc mạnh, trước khi được cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất tiêu đề (12,4 g, 83%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. $\delta_H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 9,05 (s, 2H), 8,32-8,22 (m, 1H), 7,91-7,66 (m, 3H), 7,62 (dd, J 8,5, 1.8 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 6,31 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J 7,2 Hz, 1H), 3,52 (dt, J 14,2, 7,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J 13,8 Hz, 1H), 2,63 (dtd, J 11,5, 5,6, 2,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H). LCMS (ES+APCI) $[M-NH_2]^-$ 486,0, RT 1,66 phút (Phương pháp 2). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 503,0, RT 1,71 phút (Phương pháp 1).

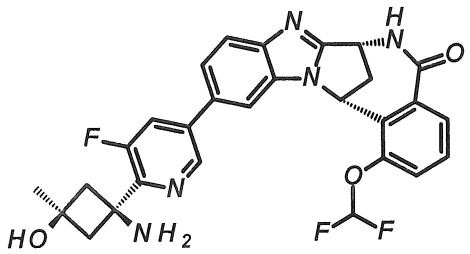
VÍ DỤ 7



(7R,14R)-11-[6-(cis-1-Amino-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-5-floropyridin-3-yl]-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Axit clohydric trong 1,4-dioxan (4,0M, 100 mL, 400 mmol) đã được thêm vào dung dịch được khuấy của Chất trung gian 24 (44,6 g, 58,1 mmol) trong MeOH (290 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM (400 mL). Nước (400 mL) đã được thêm vào, sau đó các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch axit clohydric 2N (2 x 200 mL). Các chất chiết kết hợp nước được rửa hai lần bằng DCM. Lớp dung dịch nước được kiềm hóa bằng kali cacbonat rắn, và thêm nước. Huyền phù nước được chiết ba lần với hỗn hợp DCM/MeOH ( tỉ lệ ~ 1: 1). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được nghiền nhỏ bằng dietyl ete và hỗn hợp này được khuấy trong 60 giờ. Các chất rắn màu be được thu thập bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng dietyl ete và sấy khô trong luồng không khí, để thu được hợp chất tiêu đề (26,5 g, 83%). $\delta_H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 8,62 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,70 (t, J 71,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,30 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,25 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,86 (t, J 13,3 Hz, 3H), 2,26-2,18 (m, 4H), 1,00 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 550, RT 2,37 phút (Phương pháp 7).

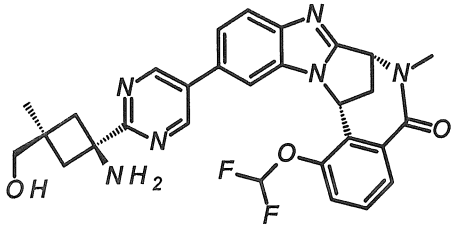
VÍ DỤ 8



(7R,14R)-11-[6-(cis-1-Amino-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-5-floropyridin-3-yl]-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Chất trung gian 25 (930 mg, 1,23 mmol) được hòa tan trong etanol (20 mL) và axit hydrochloric 4M trong 1,4-dioxan (5 mL) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan lần nữa trong dung dịch axit clohydric 1M và rửa hai lần bằng DCM. Lớp dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxit 2M và được chiết bằng ba phần DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh trên silic điôxit (rửa giải gradient bằng 0-100% EtOAc/hexan, tiếp theo là 0-20% MeOH/[10% 7N ammoniac trong MeOH/DCM]) để thu được hợp chất tiêu đề (580 mg , 88%). $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,64-7,38 (m, 3H), 6,36 (d, J 7,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,89 (t, J 6,7 Hz, 1H), 3,49 (dt, J 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,87 (d, J 11,7 Hz, 2H), 2,75 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,22 (t, J 6,0 Hz, 4H), 1,00 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 536,0, RT 1,52 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 536,2, RT 1,26 phút (Phương pháp 2).

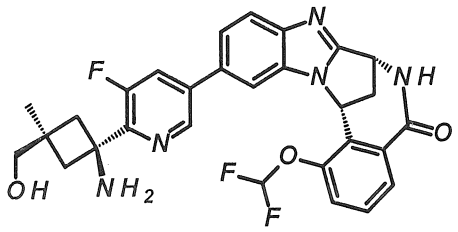
VÍ DỤ 9



(7R,14R)-11-{2-[cis-1-Amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Axit clohydric trong 1,4-dioxan (4,0M, 34,3 mL, 137 mmol) đã được thêm vào dung dịch được khuấy của Chất trung gian 33 (17,5 g, 22,9 mmol) trong MeOH (114 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó DCM (200 mL) và nước (200 mL) đã được thêm vào. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch axit clohydric 2N (2 x 100 mL). Các pha nước kết hợp được rửa bằng DCM (2 x 100 mL), sau đó được kiềm hóa bằng kali cacbonat rắn. Dịch huyền phù được chiết bằng hỗn hợp DCM/MeOH ( tỉ lệ ~ 1: 1; 4 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô ($Na_2SO_4$), được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được nghiền nhỏ bằng dietyl ete và khuấy qua đêm. Huyền phù được lọc và sấy khô trong không khí để thu được hợp chất tiêu đề (11,3 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. $\delta_H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 9,06 (s, 2H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,78 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (t, J 73,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J 5,7 Hz, 2H), 6,31 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J 7,1 Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J 13,8 Hz, 1H), 2,46 (d, J 12,6 Hz, 2H), 2,09 (d, J 12,8 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 547, RT 2,45 phút (Phương pháp 7).

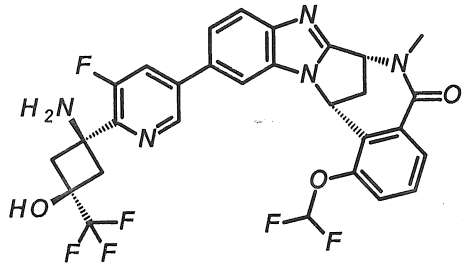
VÍ DỤ 10



(7R,14R)-11-{6-[cis-1-Amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Chất trung gian 35 (347 mg, 0,45 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL) và axit hydrochloric 4M trong 1,4-dioxan (2,5 mL) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, hòa tan lần nữa trong dung dịch axit clohydric 1M và rửa hai lần bằng DCM. Lớp dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch natri hydroxit 2M và được chiết bằng ba phần DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh lọc trên silic điôxit (rửa giải gradient bằng EtOAc/hexan 0-100%, sau đó DCM 0-50% /[ammoniac 7N 10% trong MeOH]) để thu được hợp chất tiêu đề (194 mg, 78%). $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 8,62 (t, J 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,96-7,39 (m, 7H), 6,36 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,89 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,75 (d, J 13,2 Hz, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,14 (d, J 12,6 Hz, 2H), 0,94 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 550,0, RT 1,68 phút (Phương pháp 1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 550,2, RT 1,46 phút (Phương pháp 2).

VÍ DỤ 11

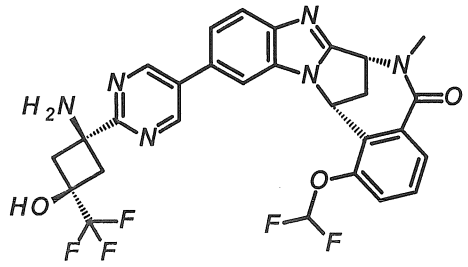


(7R,14R)-11-{6-[cis-1-Amino-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 8,72 mL) đã được thêm vào dung dịch được khuấy của Chất trung gian 43 (823 mg, 1,16 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Chất rắn màu trắng thu được được hòa tan trong MeOH (10 mL) và được nạp vào hộp trao đổi ion (SCX-2), được rửa bằng MeOH (2 x 15 mL). Hợp chất được rửa giải bằng amoniac 2,0M trong MeOH (3 x 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sắc ký cột nhanh của phần cặn thô (hỗn hợp các đồng phân trans và cis, 642 mg) trên silic điôxit pha đảo (rửa giải gradient với 10-23% axetonitril trong nước được pha với axit fomic 0,1%) tạo thành thành phần rửa giải đầu tiên (đồng phân trans, 295 mg) dưới dạng gôm màu đục, bị lơ lửng trong axetonitril-nước (4 mL) tỉ lệ 1: 1 và được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1M (538 µL). Dung dịch thu được được làm đông khô để thu được đồng phân trans (298 mg, 42%) dưới dạng chất rắn không màu. Phần rửa giải thứ hai (đồng phân cis) được cô đặc trong chân không và được tinh chế lại thông qua HPLC được chuẩn bị sẵn (tách rửa với 0-100% axetonitril trong nước được pha với axit fomic 0,1%). Chất rắn màu trắng (muối mono-focmat) được hòa tan trong MeOH (15 mL) và được nạp vào cột trao đổi ion (SCX-2). Hợp chất được rửa bằng MeOH (2 x 15 mL) và rửa giải bằng amoniac 2,0M trong MeOH (3 x 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất nền thủy tinh màu đục thu được (bazơ tự do, 147 mg) bị lơ lửng trong axetonitril-nước (4 mL) tỉ lệ 1: 1 và được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1M (268 µL). Dung dịch thu được được làm đông khô để thu được hợp chất tiêu đề (đồng phân cis, 144 mg, 21%) dưới dạng chất rắn không màu. $\delta_H$ (500 MHz, $CD_3OD$) 8,84 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,07 (dd, J 12,1, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J

1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,51-7,21 (m, 1H), 6,64 (d, J 7,2 Hz, 1H), 5,48 (d, J 7,2 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,58 (d, J 15,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,05 (d, J 13,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J 15,3 Hz, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 604,2, RT 2,04 phút (Phương pháp 11).

VÍ DỤ 12

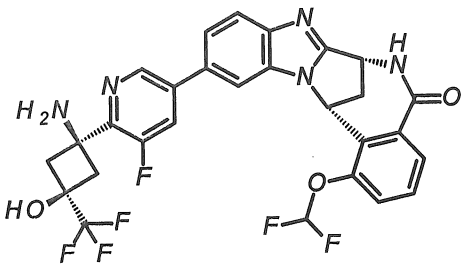


(7R,14R)-11-{2-[cis-1-Amino-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Hydro cloruatrong 1,4-dioxan (4M, 5,15 mL) đã được thêm vào dung dịch được khuấy của Chất trung gian 46 (474 mg, 0,69 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Chất rắn màu trắng thu được được hòa tan trong MeOH (10 mL) và được nạp vào cột trao đổi ion (SCX-2), được rửa bằng MeOH (2 x 25 mL). Hợp chất được rửa giải bằng amoniac 2,0M trong MeOH (3 x 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn thô (hỗn hợp các đồng phân trans và cis, 396 mg) bằng HPLC được chuẩn bị sẵn (rửa giải bằng axit fomic 0-100% trong axetonitril) thu được phần rửa giải đầu tiên (đồng phân trans), được cô đặc trong chân không, sau đó được hòa tan trong MeOH (5 mL) và được nạp vào cột trao đổi ion (SCX-2). Cột được rửa bằng MeOH (2 x 15 mL) và hợp chất được rửa bằng amoniac 2,0M trong MeOH (3 x 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất nền thủy tinh màu đục thu được (bazơ tự do, 215 mg) bị lơ lửng trong axetonitril- nước (4 mL) tỉ lệ 1: 1 và được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1M (400 µL). Dung dịch thu được được làm đông khô để tạo ra đồng phân trans (203 mg, 47%) dưới dạng chất rắn không màu. Phần rửa giải thứ hai (đồng phân cis) được cô đặc trong chân không, sau đó hòa tan trong MeOH (5 mL) và được nạp vào cột trao đổi ion (SCX-2). Cột được rửa bằng MeOH (2 x 15 mL) và

hợp chất được rửa bằng amoniac 2,0M trong MeOH (3 x 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất nền thủy tinh màu đục thu được (bazơ tự do, 118 mg) bị lơ lửng trong axetonitril - nước (2 mL) tỉ lệ 1: 1 và được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1M (222 µL). Dung dịch thu được được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề (đồng phân cis, 118 mg, 24%) dưới dạng chất rắn không màu. $\delta_H$ (500 MHz, $CD_3OD$) 9,19 (s, 2H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,00 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,21 (m, 1H), 6,59 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,42 (d, J 7,2 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,01 (d, J 13,9 Hz, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 587,2, RT 1,95 phút (Phương pháp 11).

VÍ DỤ 13

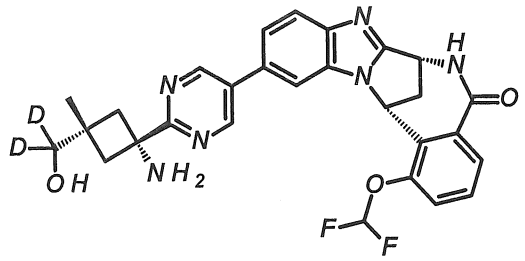


(7R,14R)-11-{6-[cis-1-Amino-3-hydroxy-3-(trifloromethyl)xyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Để dung dịch Chất trung gian 48 (440 mg, 0,55 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) được thêm hydro clorua4M trong 1,4-dioxan (4,14 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được nạp vào cột trao đổi ion (SCX-2) trong DCM/MeOH. Cột được rửa bằng MeOH (50 mL) và sản phẩm được rửa bằng amoniac 2M trong MeOH (50 mL). Hợp chất thô (hỗn hợp các đồng phân trans và cis, 350 mg) được tinh chế bằng HPLC được chuẩn bị sẵn. Phần chứa đồng phân cis bị lơ lửng trong axetonitril-nước (4 mL) tỉ lệ 1:1 và được xử lý bằng hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan (300 µL). Dung dịch được đông khô để thu được hợp chất tiêu đề (muối hydroclorua, 132 mg, 38%) dưới dạng bột màu trắng. $\delta_H$ (500 MHz, $CD_3OD$) 8,82 (t, J 1,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J 12,2, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,58-7,17 (m, 3H), 6,60 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,15-5,05

(m, 1H), 3,66-3,53 (m, 3H), 2,93 (d, J 13,5 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 590,1, RT 1,65 phút (Phương pháp 11).

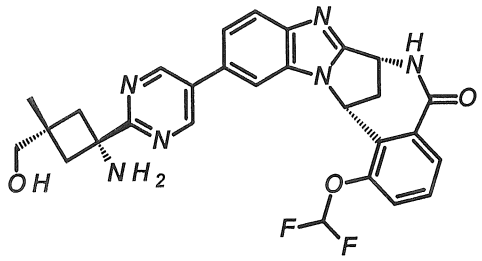
VÍ DỤ 14



(7R,14R)-11-(2-{cis-1-Amino-3-[hydroxy(dideutero)metyl]-3-metylxyclobutyl}-pyrimidin-5-yl)-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one

Để dung dịch được khuấy của Chất trung gian 56 (500 mg, 0,66 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được thêm 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (0,66 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn màu trắng thu được được tinh chế bằng cách sử dụng hộp mực SCX-2 20 g (rửa giải bằng amoniac 2M trong metanol). Chất rắn màu trắng thu được được tinh chế thêm bằng phép sắc ký cột pha đảo (axetonitril10-60% trong nước (+axit fomic 0,1%)). Các thành phần có liên quan được kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất gôm không màu thu được bị lơ lửng trong axetonitril:nước tỉ lệ 1: 1và HCl 1M (1,3 đương lượng) đã được thêm vào. Dung dịch thu được được đông khô để thu được hợp chất tiêu đề, muối hydroclorua (199 mg) dưới dạng bột màu trắng. $\delta_H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) 9,22 (s, 2H), 9,19 (d, J 6,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 3H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,87-7,54 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 2H), 6,40 (d, J 7,1 Hz, 1H), 4,96 (t, J 6,9 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,78 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,62 (d, J 14,0 Hz, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,21 (s, 3H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 535,3, RT 2,25 phút (Phương pháp 1).

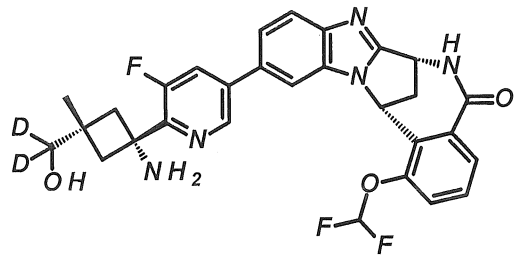
VÍ DỤ 15



(7R,14R)-11-{2-[cis-1-Amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Để dung dịch Chất trung gian 57 (180 mg, 0,24 mmol) trong etanol (12 mL) ở 0°C được thêm axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (2,5 mL, 10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan lần nữa trong dung dịch HCl 1M và được rửa bằng DCM (2 x 2,5 mL). Lớp dung dịch nước được điều chỉnh đến pH 10 bằng dung dịch NaOH 2M và được chiết bằng DCM (2 x 2,5 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và tập trung trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột (0-100% EtOAc trong hexan, tiếp theo là MeOH 0-20% và amoniac 10% 7N trong DCM) để tạo ra hợp chất tiêu đề (62 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\delta_H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) 9,15 (d, J 6,8 Hz, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,23 (dd, J 5,9, 3,6 Hz, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,77 (t, J 48 Hz, 1H), 7,61 (dd, J 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 6,37 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,90 (t, J 6,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, J 13,6, 6,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,75 (d, J 13,5 Hz, 1H), 2,44 (d, J 12,9 Hz, 2H), 2,09 (d, J 12,9 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 533, RT 1,51 phút (Phương pháp 1).

VÍ DỤ 16

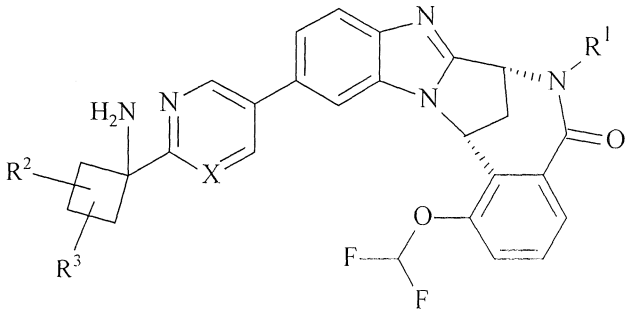


(7R,14R)-11-(6-{cis-1-Amino-3-[hydroxy(dideutero)metyl]-3-metylxyclobutyl}-5-floropyridin-3-yl)-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b]-[2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one

Chất trung gian 59 (130 mg, 0,17 mmol) đã được hòa tan trong 1,4-dioxan (3 mL) và axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (0,9 mL) đã được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó pha loãng với metanol (3 mL) và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh lọc trên hộp mực SCX 10 g (rửa giải bằng amoniac 2M trong metanol). Phần cặn được hòa tan trong axetonitril: nước (~ 5 mL) tỉ lệ 1: 1, sau đó được xử lý bằng dung dịch HCl (1,2 đương lượng) và làm đông khô, để thu được hợp chất tiêu đề, muối hydroclorua (80 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. $\delta_H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$) 9,16 (d, J 6,9 Hz, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,24 (dd, J 6,3, 3,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J 12,7, 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,54 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 6,37 (d, J 7,1Hz, 1H), 4,93 (t, J 6,8 Hz, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,77 (d, J 13,3 Hz, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57 (d, J 13,5 Hz, 2H), 1,08 (s, 3H). LCMS (ESI+) $[M+H]^+$ 552,5, RT 1,99 phút (Phương pháp 1).

## Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



(I)

trong đó

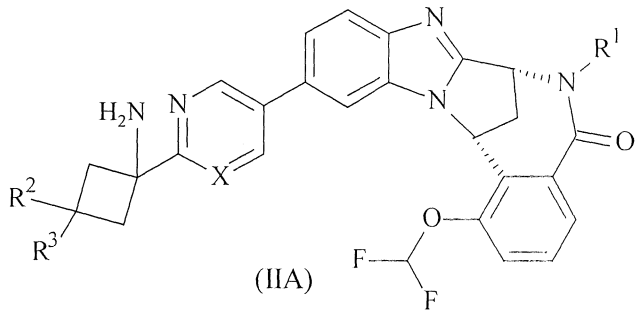
X là N hoặc C-F;

$R^1$ là hydro hoặc metyl;

$R^2$ là hydro, metyl hoặc triflorometyl; và

$R^3$ là hydro, xyano, hydroxy hoặc hydroxymetyl.

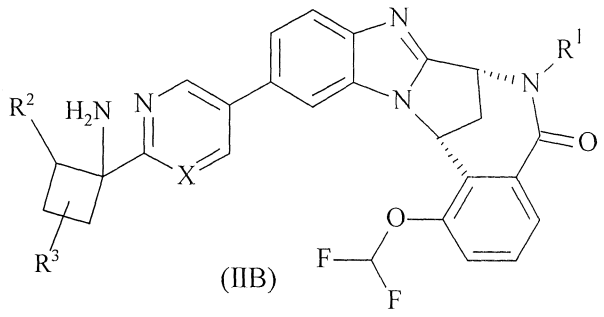
2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IIA), hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



(IIA)

trong đó X, $R^1$, $R^2$ và $R^3$ như được xác định theo điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IIB), hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



(IIB)

trong đó X, $R^1$, $R^2$ và $R^3$ như được xác định theo điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau:

cis-3-amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril;

cis-3-amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril;

cis-3-amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-1-metylxyclobutancarbonitril;

cis-3-amino-3-{5-[(7R,14R)-1-(difloromethoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-3-floropyridin-2-yl}-1-metyl-xyclobutancarbonitril;

(7R,14R)-11-{6-[(1S,2R)-1-amino-2-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{6-[(1R,2S)-1-amino-2-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-[2-(1-aminoxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-[6-(cis-1-amino-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-5-floropyridin-3-yl]-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-[6-(cis-1-amino-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-5-floropyridin-3-yl]-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{2-[cis-1-amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{6-[cis-1-amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{6-[cis-1-amino-3-hydroxy-3-(triflorometyl)xyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{2-[cis-1-amino-3-hydroxy-3-(triflorometyl)xyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{6-[cis-1-amino-3-hydroxy-3-(triflorometyl)xyclobutyl]-5-floropyridin-3-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-(2-{cis-1-amino-3-[hydroxy(dideutero)metyl]-3-metylxyclobutyl}-pyrimidin-5-yl)-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]-benzodiazoxin-5(14H)-one;

(7R,14R)-11-{2-[cis-1-amino-3-(hydroxymetyl)-3-metylxyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one; và

(7R,14R)-11-(6-{cis-1-amino-3-[hydroxy(dideutero)metyl]-3-metylxyclobutyl}-5-floropyridin-3-yl)-1-(difloromethoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b]-[2,5]benzodiazoxin-5(14H)-one.

5. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, kết hợp với chất mang dược dụng.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa thêm hoạt chất dược phẩm bổ sung.