



(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)



1-0035840

(51)⁷ C07D 231/12; C07D 413/12; C07D 13/04; C07D 205/04; C07D 207/14; C07D 209/54; C07D 213/61; C07D 271/06; C07D 277/30; C07D 305/06; C07D 331/04; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 413/06; C07D 413/10; A61K 31/4245; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2018-02227

(22) 06/12/2016

(86) PCT/EP2016/079825 06/12/2016

(87) WO 2017/097732 15/06/2017

(30) 15198733.6 09/12/2015 EP

(45) 25/05/2023 422

(43) 26/11/2018 368A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

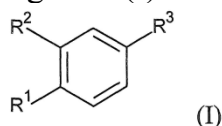
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

(72) GAVELLE, Olivier (FR); GREETHER, Uwe (DE); NETTEKOVEN, Matthias (DE); ROEVER, Stephan (DE); ROGERS-EVANS, Mark (GB); ROMBACH, Didier (FR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PHENYL DÙNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ CANNABINOIT 2, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



trong đó R¹ đến R³ là như được xác định trong bản mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ có tác dụng dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể các hợp chất này là chất chủ vận chiếm ưu thế của thụ thể Cannabinoit 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể cannabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể bắt cặp protein G. Hiện có hai nhóm phụ đã biết, được gọi là thụ thể Cannabinoit 1 (CB1) và thụ thể Cannabinoit 2 (CB2). Thụ thể CB1 chủ yếu được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (tức là trong hạnh nhân tiểu não, hải mã) và có mặt với lượng ít hơn ở ngoại biên. CB2, mà được mã hóa bởi gen CNR2, được biểu hiện phần lớn ở ngoại vi, trên các tế bào của hệ miễn dịch, như các đại thực bào và các tế bào T (Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42), và trong hệ thống dạ dày ruột non (Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). Thụ thể CB2 cũng được phân bố rộng khắp trong não, ở đó nó được tìm thấy chủ yếu trên tế bào vi thần kinh đệm và không phải các neuron (Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

Sự quan tâm đối với các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục gia tăng trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế, một vài hợp chất trước đó đã được chỉ ra là có tác dụng có lợi trên các mô hình tiền lâm sàng đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), chứng xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều hòa khối lượng xương (Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al.

Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

Tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây phá hủy mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, bắc cầu rẽ nhánh tim phổi và các phẫu thuật mạch khác, và cấy ghép cơ quan, cũng như là cơ chế chính gây phá hủy cơ quan sinh tử, gây biến chứng sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi phá vỡ hệ thống cung cấp máu bình thường, dẫn đến việc cung cấp oxy cho mô không đủ. Việc cung cấp lại oxy, ví dụ tái tưới máu là giải pháp điều trị cuối cùng để khôi phục việc cung cấp oxy cho mô bình thường. Tuy nhiên, máu thiếu oxy và các dưỡng chất dẫn tới các tình trạng bệnh trong đó nếu phục hồi tuần hoàn sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô tổn thương. Các tế bào máu trắng, được cung cấp cho vùng này khi máu tuần hoàn trở lại, sẽ giải phóng chất mang yếu tố viêm như intolokin cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Việc khôi phục dòng chảy của máu sẽ đưa oxy trở lại các tế bào, gây tổn thương cho protein tế bào, ADN, và màng sinh chất.

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu cục bộ và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các thương tổn do tái tưới máu và thiếu máu cục bộ “gây chết” trong cơ quan hoặc mô từ cách xa nơi xảy ra hiện tượng này. Cơ chế thực sự mà thông qua đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua diễn ra ở cơ quan hoặc mô tạo ra khả năng bảo vệ hiện chưa được biết đến mặc dù một vài giả thuyết đã được đưa ra.

Giả thuyết về thể dịch cho rằng các chất nội sinh (như adenosin, bradykinin, opioit, CGRP, endocannabinoit, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô từ xa đi vào dòng máu và hoạt hóa thụ thể tương ứng trong mô đích và do đó khôi phục các quá trình bảo

vệ tim mạch khác nhau trong tế bào mà thường xuất hiện cùng với hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ.

Các số liệu gần đây cho thấy các endocannabinoid và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 là có thể có liên quan đến hiện tượng tiền thích nghi này và góp phần ngăn ngừa tổn thương do tái tưới máu gây ra bằng cách điều hòa giảm đáp ứng viêm (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Cụ thể, các nghiên cứu gần đây sử dụng chất chủ vận công cụ CB2 đã chứng tỏ hiệu lực của chất chủ vận này trong việc làm giảm thương tổn I/R trong tim (Defer, N. et al. *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), não (Zhang, M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), gan (Batkai, S. et al. *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) và thận (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

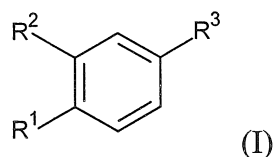
Ngoài ra, trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều tài liệu chỉ ra rằng CB2 cũng có thể đáng quan tâm trong việc thiết lập tiền mạn tính và mạn tính. Việc điều hòa tăng đặc hiệu đối với CB1 và CB2 có liên quan trong mô hình động vật mắc bệnh mạn tính có liên quan đến bệnh xơ hóa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) với biểu hiện CB2 liên quan trong các nguyên bào xơ cơ, các tế bào này chịu trách nhiệm cho tiến trình xơ hóa.

Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) và trong sinh lý bệnh ở gan, bao gồm chứng xơ hóa liên quan đến các bệnh gan mạn tính (Lotersztajn, S. et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9).

Các hợp chất theo sáng chế liên kết và điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính thụ thể trên CB1 thấp hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cụ thể, mục đích của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là xyclopropyl, alkyl hoặc haloazetidinyl;

R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy, haloalkoxy, halopyridinyl, alkylpyrazolyl hoặc halopyrolidinyl;

với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 và R^2 là xyclopropyl hoặc xyclopropylmethoxy;

R^3 là $-C(O)-NH-C(R^4R^5)-R^6$, $-C(O)-R^7$ hoặc R^8 ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylsulfonylalkyl và alkyloxetanyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành oxetanyl hoặc dioxothietanyl;

R^6 là aminocarbonyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxyalkyl, thiazolyl, alkoxy carbonyl, carboxy, difloazetidinylcarbonyl, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl, alkylaminocarbonyl hoặc aminocarbonylalkyl;

R^7 là (aminocarbonyl)(diflo)pyrolidinyl hoặc aminocarbonylazaspiro[2,4]heptyl; và

R^8 là 3-alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức (I) là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa ví dụ chứng đau, chứng xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh

võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thể địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép miễn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quỵ, con thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt có tác dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng và mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các pentyl đồng phân, các hexyl đồng phân, các heptyl đồng phân và các octyl đồng phân, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl cụ thể hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert.-butyl và isopentyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl và tert.-butyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ vòng xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon và cụ thể là vòng xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Một ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” là xyclopropyl.

Thuật ngữ “alkoxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm có công thức alkyl-O- trong đó thuật ngữ “alkyl” có nghĩa được nêu trước

đây, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy. “Alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy và isopropoxy.

Thuật ngữ “oxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -O-.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ sự thay thế của nhóm nêu trên bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến bốn halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn halogen. “Halogen” cụ thể là flo trong R^1 đến R^3 .

Thuật ngữ “haloalkoxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkoxy được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến ba halogen, cụ thể là một đến ba flo. “Haloalkoxy” cụ thể là floetyloxy, difloetyloxy và trifloetyloxy.

Các thuật ngữ “hydroxyl” và “hydroxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “carbonyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “amino”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm amino bậc một (-NH₂), nhóm amino bậc hai (-NH-), hoặc nhóm amino bậc ba (-N-).

Thuật ngữ “sulfonyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -SO₂-.

Thuật ngữ “các muối được dụng” đề cập đến các muối giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà có hiệu quả sinh học và hiệu quả mong muốn khác. Các muối được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit

pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách cộng bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ với axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-ethylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dùng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

"Các este được dùng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận về mặt sinh lý và không bền về mặt chuyển hóa, như các este metoxymethyl, các este methylthiomethyl và các este pivaloyloxymethyl. Ngoài ra, các chất tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este không bền về mặt chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các

nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethyl carbamat (Fmoc), 2-trimethylsilyl ethyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-methoxybenzyloxycarbonyl (Moz).

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một vài tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ “nguyên tử cacbon không đối xứng” nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn phần tử thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Như vậy, sáng chế cụ thể đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là xyclopropyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy, haloalkoxy hoặc halopyrrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, propyloxy, floetoxo, trifloetoxo hoặc diflopyrrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, metyl, butyl, xyclopropyl và xyclopropylmetyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là aminocarbonyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxyalkyl hoặc alkylaminocarbonyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là aminocarbonyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxymetyl hoặc metylaminocarbonyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^7 là (aminocarbonyl)(diflo)pyrrolidinyl; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là 3-tert.butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-tert.butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl hoặc 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

(R)-N-(1-amino-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)-3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzamid;

3-(xyclopropylmetoxy)-4-metyl-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

N2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoyl]-L-leuxinamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[2-(1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]benzamid;

etyl 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido]-2-etylbutanoat;

Axit 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido]-2-etylbutanoic;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)pentan-3-yl]benzamid;

3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzamid;

N2-[3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoyl]-N-metyl-L-leuxinamid;

3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl]benzamid;

3-tert-butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)oxetan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

N-(3-carbamoylpentan-3-yl)-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

N2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-N-metyl-L-leuxinamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-5-azaspiro[2,4]heptan-6-carboxamid;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2-difloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-1,1-dioxo-thietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(2-floetoxy)benzamid;

3-tert-butyl-5-{4-xylopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[4-xylopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

1-{4-xylopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzoyl}-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xylopropyl-N-[(2R)-1-xylopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xylopropyl-N-[(2R)-1-xylopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(2-floetoxy)benzamid;

1-[4-xylopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xylopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metyl-amino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamid;

1-[4-xylopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[3-amino-1-(3-metyloxetan-3-yl)-3-oxopropyl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid; và

4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]benzamid.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ

N2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-L-leuxinamit;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamit;

3-tert-butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

N-[3-(2-amino-2-oxoetyl)oxetan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamit;

N-[3-(2-amino-2-oxoetyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamit;

1-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamit; và

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamit.

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây cho các quy trình có nghĩa được nêu ở trên trong bản mô tả ở trên trừ khi có quy định trái ngược hẳn. Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương

pháp được nêu trong ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng ảnh hưởng đến các phản ứng được mô tả trong tài liệu chuyên ngành ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Các tác giả sáng chế phát hiện rằng sẽ thuận lợi hơn nếu thực hiện phản ứng khi có mặt hoặc không có mặt dung môi. Không có giới hạn cụ thể về bản chất của dung môi được sử dụng miễn là các dung môi không có tác động xấu đến phản ứng hoặc chất phản ứng có liên quan và nó có thể hòa tan các chất phản ứng, ít nhất đến một mức độ nào đó. Các phản ứng được mô tả có thể diễn ra trong khoảng nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không phải là yếu tố quyết định đối với sáng chế. Thuận lợi nếu thực hiện phản ứng được mô tả trong khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian cần cho phản ứng cũng có thể thay đổi trong khoảng rộng, tùy thuộc vào nhiều yếu tố, chủ yếu là nhiệt độ phản ứng và bản chất của các chất phản ứng. Tuy nhiên, khoảng thời gian từ 0,5 giờ đến vài ngày thường sẽ đủ để tạo ra các chất trung gian và các hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có thể được bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

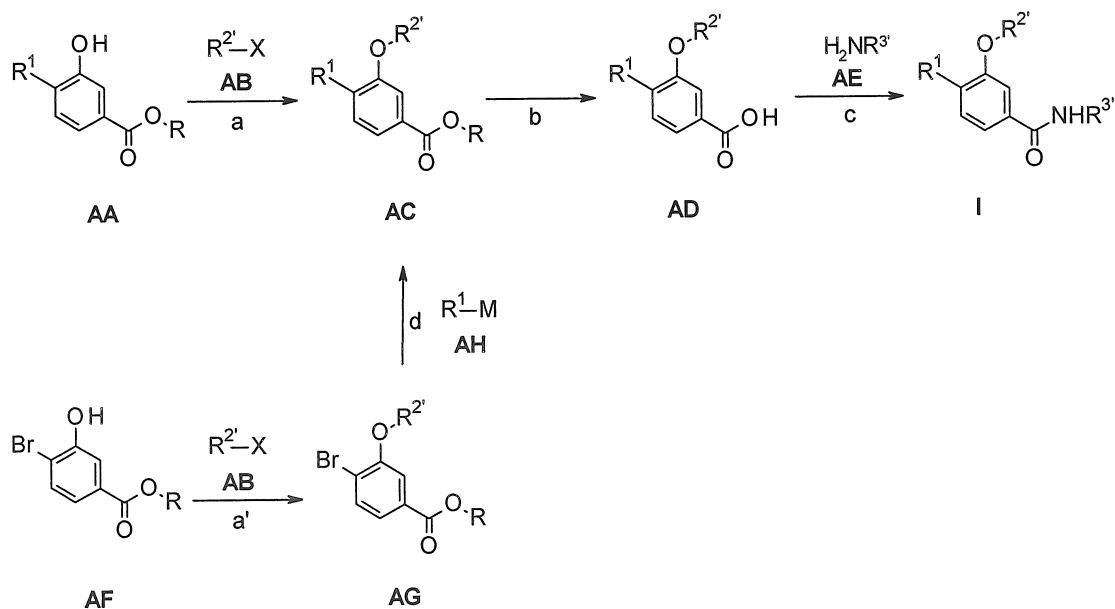
Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng các quy trình tổng hợp chung được mô tả dưới đây.

Trong bản mô tả và các sơ đồ dưới đây, $\text{R}^1\text{-R}^8$ có nghĩa như được xác định ở trên trừ khi có quy định khác.

Theo quy trình theo sơ đồ 1, hợp chất AA có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu ($\text{R} = \text{H}$, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*,

John Wiley and Sons Inc. New York 1999, xuất bản lần thứ 3). AA hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Sơ đồ 1



Hợp chất **AC** có thể được điều chế từ hợp chất **AA** bằng cách cho phản ứng với alkoxy hoặc dẫn xuất haloalkoxy được thể thích hợp có công thức $R^{2'}-X$ **AB** ($R^{2'} =$ xyclopropylmetyl, alkyl, haloalkyl; $X = Cl, Br$ hoặc nhóm rời chuyển thích hợp khác) khi có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $50^{\circ}C$ (bước a).

Xà phòng hóa este có công thức chung **AC** ($R \neq H$) bằng các phương pháp đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực này - bằng cách sử dụng ví dụ dung dịch nước $LiOH$, $NaOH$ hoặc KOH trong tetrahydrofuran / ethanol hoặc dung môi thích hợp khác ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng - tạo ra axit có công thức chung **AD** (bước b).

Hợp chất **I** có thể được điều chế từ axit **AD** và amin tương ứng $NH_2-R^{3'}$ **AE** ($NH_2-R^{3'}$ là $NH_2-C(R^4R^5)-R^6$ hoặc $H-R^7$) bằng các phản ứng tạo thành liên kết amit thích hợp (bước c). Các phản ứng này được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ các chất

kết hợp như *N,N'*-carbonyl-diimidazol (CDI), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (EDCI), 1-[bis(dimethylamino)-metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini-3-oxit hexaflophosphat (HATU), 1-hydroxy-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetraflorurat (TBTU), và O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (HBTU) có thể được sử dụng để tác động đến sự biến đổi này. Một phương pháp thường được sử dụng ví dụ HBTU và bazơ, ví dụ *N*-metylmorpholin trong dung môi không phản ứng như ví dụ dimethylformamid ở nhiệt độ trong phòng. Các amin **AE** có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Theo cách khác, hợp chất **AF** có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu ($R = H$, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, xuất bản lần thứ 3). **AF** hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Hợp chất **AG** có thể được điều chế từ **AF** bằng cách cho phản ứng với dẫn xuất alkoxy hoặc haloalkoxy được thích hợp $R^{2'}-X$ **AB** ($R^{2'} =$ xyclopropylmetyl, alkyl, haloalkyl; $X = Cl, Br$ hoặc nhóm rời chuyển thích hợp khác) khi có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C (bước a').

Sự chuyển hóa của hợp chất **AG** thành hợp chất **AC** có thể được điều chế bằng cách kết hợp các loài kim loại xycloalkyl được thích hợp R^1-M **AH** (ví dụ triflorurat $[BF_3]^-K^+$, axit boronic $B(OH)_2$ hoặc este pinacol của axit boronic) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi và cụ thể hơn là hỗn hợp paladi(II)axetat / triphenylphosphin hoặc butyl-1-adamantylphosphin và bazơ như xesi cacbonat trong hỗn hợp dung môi không phản ứng như toluen/nước tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu của hỗn hợp dung môi (bước d). Theo cách khác, hợp chất **AG** có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất amino **AC** bằng cách xử lý bằng

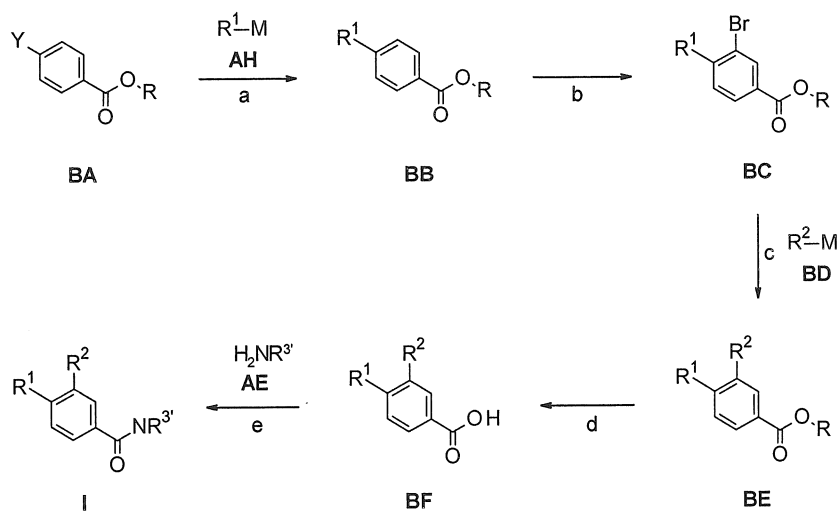
amin R^1 -M **AH** (M là H) sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực (bước d), ví dụ bằng cách sử dụng phản ứng amin hóa được xúc tiến bằng paladi với paladi(II)axetat / 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl làm hệ xúc tác khi có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dioxan trong các điều kiện hồi lưu.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **AA**, **AB**, **AE**, **AF** hoặc **AH**, chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không bền hoặc có khả năng phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, xuất bản lần thứ 3) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **AA** đến **AH** chứa các tâm không đối xứng, các phenyl có công thức **I** có thể thu được dưới dạng các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ (không đối xứng) HPLC hoặc kết tinh. Các hợp chất racemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký đặc biệt bằng cách sử dụng hoặc chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 2, hợp chất **BA** có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu ($Y = \text{Br, I}$; $R = \text{H, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl}$ hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, xuất bản lần thứ 3). **BA** hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Sơ đồ 2



Sự chuyển hóa của hợp chất **BA** thành hợp chất **BB** có thể được điều chế bằng cách kết hợp các loài kim loại xycloalkyl được thể thích hợp R^1-M **AH** (ví dụ trifloborat $[BF_3]^-K^+$, axit boronic $B(OH)_2$ hoặc este pinacol của axit boronic) hoặc amin R^1-M **AH** ($M = H$) như được mô tả trong bước d của sơ đồ 1 (bước a).

Quá trình brom hóa của phenyl **BB** theo các quy trình đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách xử lý bằng N-bromosuxinimit khi có mặt của axit trifloaxetic ở nhiệt độ khoảng $50^\circ C$, tạo ra brom **BC** (bước b).

Hợp chất **BE** có thể được điều chế từ **BC** bằng cách kết hợp các loài kim loại aryl hoặc heteroaryl được thể thích hợp R^2-M có công thức **BD** (bước c), ví dụ muối trifloborat kali hữu cơ khi có mặt của chất xúc tác paladi như paladi(II)axetat / butyl-1-adamantylphosphin và bazơ như xesi cacbonat trong dung môi không phản ứng như toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $50^\circ C$ đến nhiệt độ sôi của dung môi, hoặc este của axit arylboronic hoặc axit arylboronic với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi và cụ thể hơn là các hỗn hợp của paladi(II)axetat / triphenylphosphin hoặc các phức chất paladi(II)clorua-dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen) và bazơ như trietylamin, natri cacbonat hoặc kali phosphat trong dung môi không phản ứng như dimetylformamit, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc dimetoxietan. Tùy ý là, hợp chất **BD** ($M = H$) cũng

có thể là amin mà được kết hợp với **BC** bằng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có trình độ thuộc lĩnh vực kỹ thuật này (bước c), ví dụ bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi / dimetylbisdiphenylphosphinoxanten và bazơ như xesi cacbonat trong dung môi như 1,4-dioxan, ưu tiên là ở điểm sôi của dung môi.

Xà phòng hóa este có công thức chung **BE** ($R \neq H$) bằng các phương pháp đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực này - bằng cách sử dụng ví dụ dung dịch nước LiOH, NaOH hoặc KOH trong tetrahydrofuran / etanol hoặc dung môi thích hợp khác ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng - tạo ra axit có công thức chung **BF** (bước d).

Hợp chất **I** có thể được điều chế từ axit **BF** và amin tương ứng $NH_2-R^{3'}$ **AE** ($NH_2-R^{3'}$ là $NH_2-C(R^4R^5)-R^6$ hoặc $H-R^7$) bằng các phản ứng tạo thành liên kết amit thích hợp (bước e). Các phản ứng này được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ các chất kết hợp như *N,N'*-carbonyl-diimidazol (CDI), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (EDCI), 1-[bis(dimethylamino)-metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini-3-oxit hexaflophosphat (HATU), 1-hydroxy-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU), và O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (HBTU) có thể được sử dụng để tác động đến sự biến đổi này. Một phương pháp thường được sử dụng ví dụ HBTU và bazơ, ví dụ *N*-metylmorpholin trong dung môi không phản ứng như ví dụ dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng. Các amin **AE** hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

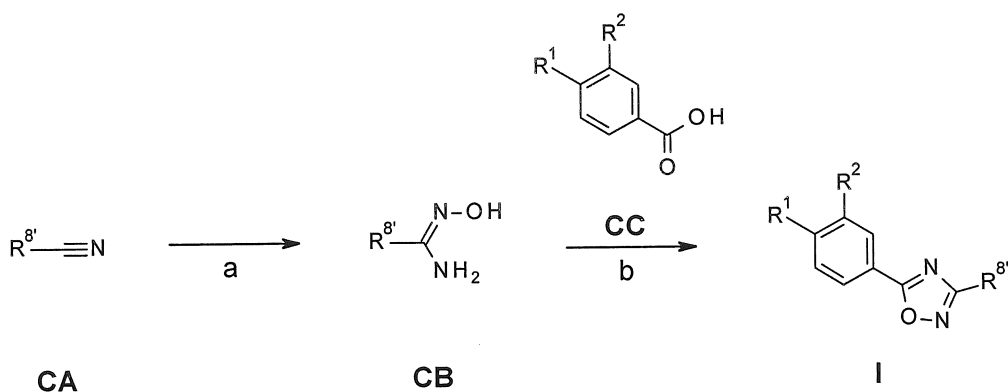
Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **BA**, **AH**, **BD** hoặc **AE** chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không bền hoặc có khả năng phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, xuất bản lần thứ 3) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại

bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **BA** đến **BF**, **AH** hoặc **AE** chứa các tâm không đối xứng, các phenyl có công thức **I** có thể thu được dưới dạng các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ (không đối xứng) HPLC hoặc kết tinh. Các hợp chất raxemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký đặc biệt bằng cách sử dụng hoặc chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 3, hợp chất **CA** ($R^{8'}$ = alkyl) có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu. **CA** hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Sơ đồ 3



Hợp chất **CB** có thể thu được bằng cách cho nitril có công thức **CA** phản ứng với hydroxylamin áp dụng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (bước a), ví dụ thông qua phản ứng với hydroxylamin hydroclorua khi có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi như ethanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, ưu tiên là ở nhiệt độ môi trường.

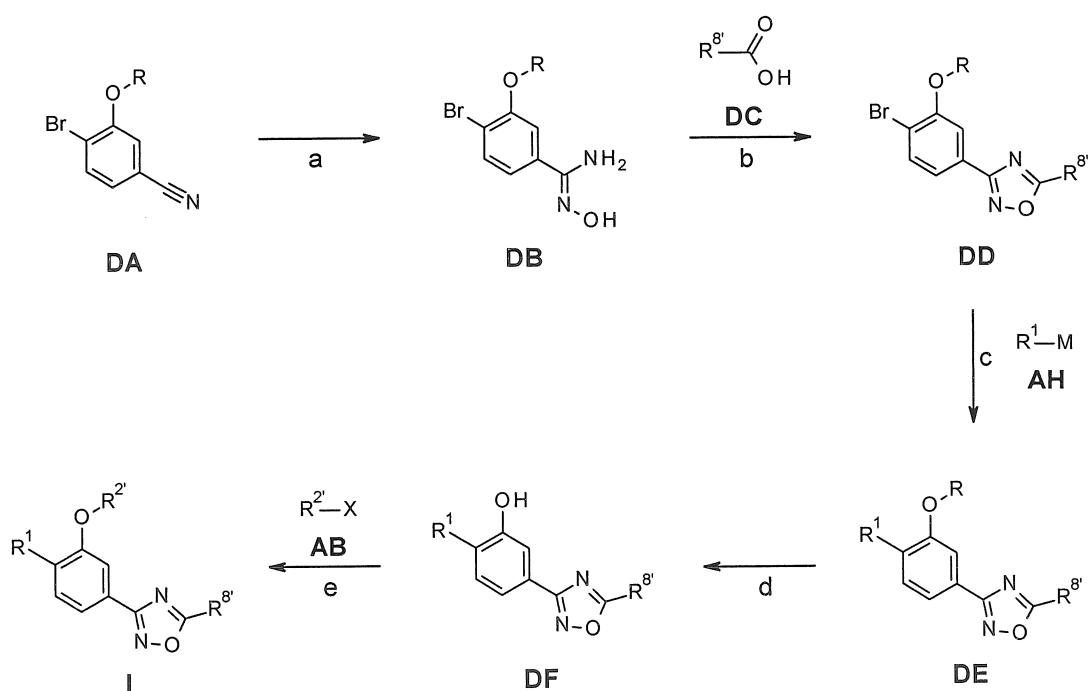
Phản ứng ngưng tụ axit **CB** (giống hệt với hợp chất **AD** trong sơ đồ 1 hoặc hợp chất **BF** trong sơ đồ 2) với hydroxyimide amit **CB** ví dụ khi có mặt của carbonyldiimidazol trong dung môi như N,N-dimetylformamid ở nhiệt độ khoảng 100°C tạo ra hợp chất **I** (bước b).

Nếu các nguyên liệu ban đầu, hợp chất có các công thức **CC** chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không bền hoặc có khả năng phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (**P**) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, xuất bản lần thứ 3) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **CA** đến **CC** chứa các tâm không đối xứng, các phenyl có công thức **I** có thể thu được dưới dạng các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ (không đối xứng) HPLC hoặc kết tinh. Các hợp chất racemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký đặc biệt bằng cách sử dụng hoặc chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 4, hợp chất **DA** có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu (**R** = methyl hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, xuất bản lần thứ 3). **DA** hoặc có bán trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trung bình thuộc lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Sơ đồ 4



Hợp chất **DB** có thể được điều chế từ **DA** bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua khi có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như etanol tương tự với quy trình được mô tả trong bước a của sơ đồ 3 (bước a).

Bước đóng vòng của hợp chất **DB** thành hợp chất **DD** có thể được thực hiện bằng các phương pháp kết hợp amit đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic có trên thị trường được thể thích hợp **DC** (R^{8'} = alkyl), tiếp theo là gia nhiệt để đóng vòng vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF ví dụ tương tự với quy trình được mô tả trong bước b của sơ đồ 3 (bước b).

Sự chuyển hóa của hợp chất **DD** thành hợp chất **DE** có thể được điều chế bằng cách kết hợp các loài kim loại xycloalkyl được thể thích hợp R¹-M **AH** (ví dụ trifloborat [BF₃]-K⁺, axit boronic B(OH)₂ hoặc este pinacol của axit boronic) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi và cụ thể hơn là hỗn hợp paladi(II)axetat / triphenylphosphin hoặc butyl-1-adamantylphosphin và bazơ như xesi cacbonat trong hỗn hợp dung môi không phản ứng như toluen/nước tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu của hỗn hợp dung môi (bước c). Theo cách khác, hợp chất

DD có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất amino **DE** bằng cách xử lý bằng amin R^1 -**AH** (M là H) sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực (bước c), ví dụ bằng cách sử dụng phản ứng amin hóa được xúc tiến bằng paladi với paladi(II)axetat / 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl làm hệ xúc tác khi có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dioxan trong các điều kiện hồi lưu.

Hợp chất **DE** có thể được chuyển hóa thành hợp chất phenol tương ứng **DF** áp dụng các phương pháp loại bảo vệ đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, như axit Lewis mạnh (ví dụ BBr_3) trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ trong phòng đối với R bằng methyl (bước d).

Hợp chất **I** có thể được điều chế từ **DF** bằng cách cho phản ứng với dẫn xuất alkoxy hoặc haloalkoxy được thế thích hợp $R^{2'}$ -**X AB** ($R^{2'}$ = xyclopropylmetyl, alkyl, haloalkyl; $X = Cl, Br$ hoặc nhóm rời chuyển thích hợp khác) khi có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến $50^\circ C$ (bước a).

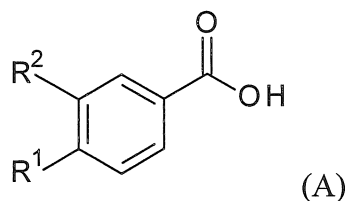
Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **DC**, **AH** hoặc **AB** chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không bền hoặc có khả năng phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, xuất bản lần thứ 3) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **DC** đến **DF**, **AH** hoặc **AB** chứa các tâm không đối xứng, các phenyl có công thức **I** có thể thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ (không đối xứng) HPLC hoặc kết tinh. Các hợp chất raxemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương

pháp sắc ký đặc biệt bằng cách sử dụng hoặc chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Như vậy, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

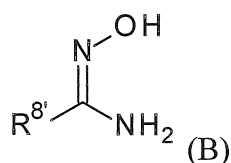
(a) Phản ứng của hợp chất có công thức (A):



khi có mặt của $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)-\text{R}^6$, tác nhân kết hợp và bazơ, trong đó R^2 là xyclopropylmetoxy, alkoxy hoặc haloalkoxy;

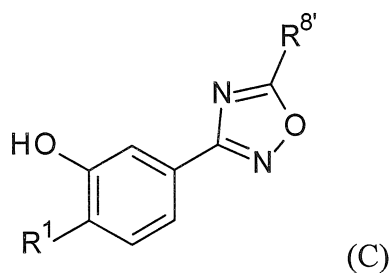
(b) Phản ứng của hợp chất có công thức (A) như được xác định ở trên khi có mặt của $\text{H}-\text{R}^7$, tác nhân kết hợp và bazơ, trong đó R^2 là xyclopropylmetoxy, alkoxy hoặc haloalkoxy;

(c) Phản ứng của hợp chất có công thức (A) như được xác định ở trên khi có mặt của hợp chất có công thức (B):



và carbonyldiimidazol, trong đó $\text{R}^{8'}$ là methyl hoặc tert.-butyl; hoặc

(d) Phản ứng của hợp chất có công thức (C):



khi có mặt của $R^{2'}-X$, trong đó $R^{2'}$ là xyclopropylmetyl, alkyl hoặc haloalkyl, R^8 là metyl hoặc tert.-butyl và X là nhóm rời chuyển.

Trong các bước (a) và (b), tác nhân kết hợp này ví dụ là *N,N'*-carbonyl-diimidazol (CDI), *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (EDCI), 1-[bis(dimetylamino)-metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini-3-oxit hexaflophosphat (HATU), 1-hydroxy-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU) hoặc O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (HBTU). Bazo này là ví dụ *N*-metylmorpholin. Một phương pháp thường được sử dụng ví dụ HBTU và bazo, ví dụ *N*-metylmorpholin trong dung môi không phản ứng như ví dụ dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng.

Trong bước (d), nhóm rời chuyển ví dụ là clo hoặc brom.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này được điều chế theo quy trình của sáng chế.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I) để dùng làm chất có tác dụng điều trị bệnh;

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, chứng xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thể địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng

teo cơ một bên, đột quy, con thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, chứng xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh thái bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quy, con thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Hợp chất có công thức (I) để dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, chứng xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh thái bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quy, con thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ; và

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, chứng xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh thái bỏ mảnh ghép cấp

tính, bệnh thận ghép mẫn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng cho hiệu quả của hợp chất có công thức (I) cho bệnh nhân cần điều trị.

Cụ thể sáng chế này đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu, bệnh xơ hóa gan hoặc bệnh xơ hóa thận, cụ thể là chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu.

Cụ thể sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này khi được điều chế theo quy trình của sáng chế.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất được phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh, chất pha loãng hoặc tá dược, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết mong muốn, với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và các nồng độ được dùng ở dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong khoảng từ khoảng 3 đến 8. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được điều chế trong chất đệm axetat, ở độ pH=5. Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) là vô trùng. Hợp chất có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng hợp phần rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm được làm khô lạnh hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Được phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách thích hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng bệnh lý lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, cục bộ (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tủy mạc và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng cục bộ, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da. Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng cụ thể bằng cách dùng trong thủy tinh thể.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, các viên nén, thuốc bột, viên nang, dung dịch, chất làm phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc viên đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong chế phẩm dược, ví dụ, các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, tác nhân làm ẩm, chất bôi trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia

đã biết khác tạo ra thuốc có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó) hoặc chất trợ trong việc bào chế được phẩm (tức là, thuốc).

Bây giờ sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ thực hiện dưới đây mà không có nghĩa giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

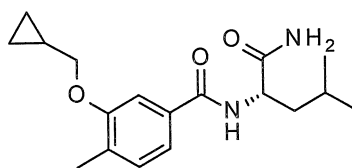
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt

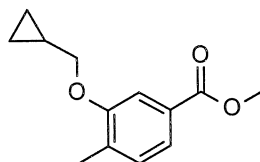
MS = phổ khối; EI = ion hóa điện tử; ESI = phun điện tử; CAN = Số đăng ký CAS; CDI = 1,1'-carbonyl diimidazol; DCM = diclometan; DIEA = *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin; DBU = 1,8-Diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en; DMF = dimetylformamit; DMSO = dimetyl-sulfoxit; EtOAc = etyl axetat; HPLC = LC = sắc ký lỏng cao áp; iPrOAc = isopropyl axetat; TBME = metyl *tert*-butylete; TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-tetraflorolat; THF = tetrahydrofuran; tlc = sắc ký lớp mỏng.

Ví dụ 1

N-[(2*S*)-1-amino-4-metyl-1-oxopentan-2-yl]-3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzamid



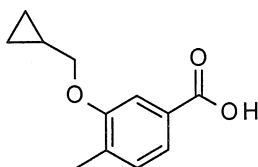
a) Metyl 3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzoat



Metyl 3-hydroxy-4-metylbenzoat (CAN 3556-86-3; 1 g, 6,02 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL). (Bromometyl)xyclopropan (CAN 7051-34-5, 894 mg, 579 μ L, 6,62 mmol) và kali cacbonat (1,66 g, 12,0 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản

ứng này được khuấy trong 20 giờ, được rót vào 25 mL 1 M HCl và được chiết bằng iPrOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ này được rửa bằng đá/nước muối (2 x 20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 1,1 g dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (20 g silica gel, 0 đến 10% heptan/iPrOAc) để tạo ra 880 mg (3,99 mmol, 66%) hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS: m/e = 221,3 [M+H]⁺.

b) Axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzoic



Metyl 3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzoat (880 mg, 4 mmol) được hòa tan trong THF (8,8 mL) và nước (4,4 mL). Lithi hydroxit monohydrat (201 mg, 4,79 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường, được rót vào 1 M HCl (100 mL) và được chiết bằng i/ProAc) (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước đá /nước/NaCl bão hòa (3 x 100 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 830 mg (4 mmol, định lượng) hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu. MS = 204,9 [M-H]⁻.

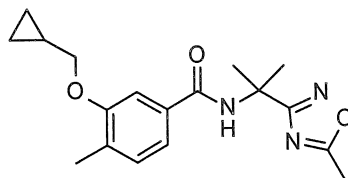
c) N-[(2*S*)-1-amino-4-metyl-1-oxopentan-2-yl]-3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzamidit

Hỗn hợp của axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzoic (20 mg, 97,0 μmol), (R)-2-amino-4-metylpentanamit hydroclorua (CAN 80970-09-8; 17,8 mg, 107 μmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (73,7 mg, 194 μmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (37,6 mg, 50,8 μL, 291 μmol) trong DMF (235 μL) được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên 1 M HCl/nước đá/nước (1 x 20 mL), được chiết bằng iPrOAc (2 x 25 mL) và được rửa bằng nước đá/nước (2 x 25 mL) đến độ pH = 6. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel,

2,0 mm, heptan/iPrOAc 1:2), được rửa giải bằng iPrOAc, được lọc ra và được làm bay hơi để tạo ra 21 mg hợp chất ở đề mục này. MS: 319,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2

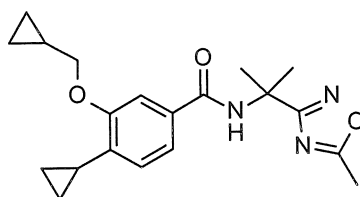
3-(Xyclopropylmetoxy)-4-metyl-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid



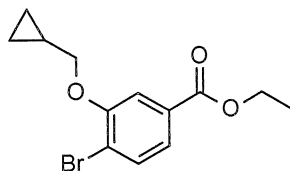
Hỗn hợp của axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-metylbenzoic (Ví dụ 1b; 20 mg, 97,0 μmol), 2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (CAN 1240526-27-5; 17,2 mg, 97,0 μmol), TBTU (46,7 mg, 145 μmol) và N,N-diisopropyletylamin (62,7 mg, 83,0 μL , 485 μmol) trong DMF (647 μL) được khuấy trong argon trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 30 mL nước đá/nước, được chiết bằng iPrOAc (2 x 40 mL) và được rửa bằng 30 mL nước đá/nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 45 mg dầu màu nâu nhạt. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2,0 mm, iPrOAc) và rửa giải bằng iPrOAc/DCM 1:1 để tạo ra 28 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 330,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid

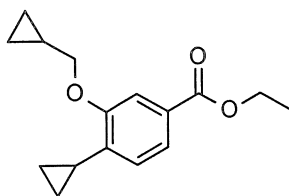


a) Este etyl của axit 4-bromo-3-xyclopropylmetoxy-benzoic



Hỗn hợp của ethyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 33141-66-1; 4,85 g, 19,8 mmol) (bromometyl)xyclopropan (CAN 7051-34-5, 3,21 g, 2,27 mL, 23,7 mmol) và kali cacbonat (6,56 g, 47,5 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 mL) được gia nhiệt đến 50°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào H₂O (200 mL) và được chiết bằng iPrOAc (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ này được rửa bằng nước đá/NaCl bão hòa (2 x 150 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 6,35 g chất lỏng màu vàng nhạt. 500 mg được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra 293 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu. MS: 301,0 [M+H]⁺.

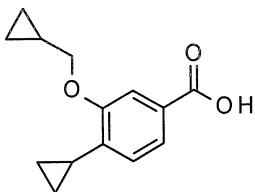
b) Ethyl 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoat



Paladii(II) axetat (7,5 mg, 33,4 μ mol), butyl-1-adamantylphosphin (18,0 mg, 50,1 μ mol), kali xyclopropyltrifloborat (CAN 1065010-87-8; 250 mg, 1,69 mmol) và xesi cacbonat (1,63 g, 5,01 mmol) được kết hợp để tạo ra chất rắn màu trắng. Bổ sung dung dịch của este ethyl của axit 4-bromo-3-xyclopropylmethoxy-benzoic (500 mg, 1,67 mmol) trong toluen (12,6 mL) và nước (1,4 mL) (được tạo chân không và được xối sạch bằng argon) vào chất rắn này qua nắp vô trùng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 20 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ môi trường, sản phẩm thô được pha loãng bằng H₂O (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên 100 mL nước đá/nước muối và được chiết bằng iPrOAc (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước đá/nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được

tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh bằng gradien heptan/iPrOAc để tạo ra 283 mg hợp chất ở đề mục này. MS: $m/e = 261,3$ $[M+H]^+$.

c) Axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic



Etyl 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoat (311 mg, 1,19 mmol) và lithi hydroxit hydrat (60,2 mg, 1,43 mmol) được kết hợp với THF (2,5 mL) và nước (625 μ L) để tạo ra dung dịch màu vàng, dung dịch này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường. Lithi hydroxit hydrat (60,2 mg, 1,43 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước/1N NaOH (20 mL) và được chiết bằng TBME (2 x 30 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 49 mg dầu màu vàng. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N (3 mL). Chất kết tủa tạo thành được lọc ra để tạo ra 166 mg chất rắn màu nâu nhạt. Lớp chứa nước được chiết ngược lại bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ này được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 20 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. MS(ESI): $m/e = 231,3$ $[M-H]^-$.

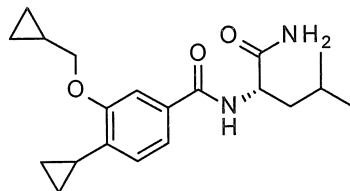
d) 4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamidit

Hỗn hợp của axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic (10 mg, 43,1 μ mol), 2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (CAN 1240526-27-5; 8,41 mg, 47,4 μ mol), TBTU (20,7 mg, 64,6 μ mol) và N,N-diisopropyletylamin (27,8 mg, 36,8 μ L, 215 μ mol) trong DMF (287 μ L) được khuấy trong argon trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 30 mL nước đá/nước và được chiết bằng iPrOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng 30 mL nước đá/nước/nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong

chân không để tạo ra 45 mg dầu màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2 mm, iPrOAc) và được rửa giải trong DCM/iPrOAc 1:1 để tạo ra 6 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 356,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

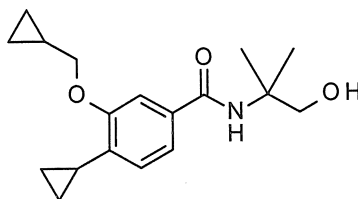
N²-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-L-leuxinamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic và (S)-2-amino-4-metylpanamit hydroclorua (CAN 10466-61-2) làm nguyên liệu ban đầu, và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không cần bất kỳ xử lý nào. MS (ESI, m/z): 345,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

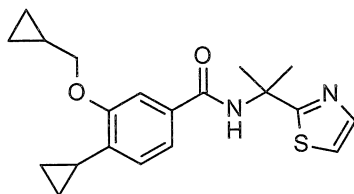
4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic và 2-amino-2-metylpropan-1-ol (CAN 124-68-5) làm nguyên liệu ban đầu, và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không cần bất kỳ xử lý nào. MS (ESI, m/z): 304,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

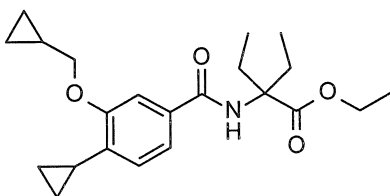
4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[2-(1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic và 2-(thiazol-2-yl)propan-2-amin (CAN 1082393-38-1) làm nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 20 mL nước đá/nước, được chiết bằng iPrOAc (2 x 30ml) và được rửa bằng 20 mL nước đá/nước/nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 29 mg chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2 mm, heptan/iPrOAc, 1:1) và được rửa giải trong DCM/iPrOAc 1:1 để tạo ra 15 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI, m/z): 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 7

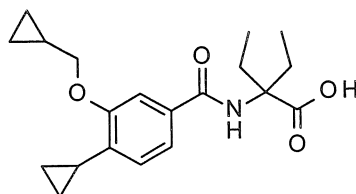
Etyl 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido]-2-etylbutanoat



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic và etyl 2-amino-2-etylbutanoat hydroclorua (CAN 1135219-29-2) làm nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên 1 M HCl/nước đá/nước/nước muối (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 122 mg chất rắn màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2 x 2,0 mm, heptan/EtOAc 4:1) và được rửa giải trong DCM/EtOAc 1:1 để tạo ra 30 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 374,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 8

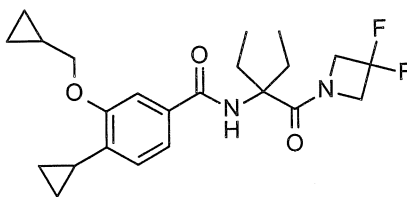
Axit 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido]-2-etylbutanoic



Hỗn hợp của etyl 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido]-2-etylbutanoat (Ví dụ 7; 25 mg, 66,9 μmol) và natri hydroxit (268 μL , 268 μmol) trong THF (266 μL) và MeOH (266 μL) được khuấy ở 100°C trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước/nước muối/HCl 1N (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 22 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 344,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 9

4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[3-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)pentan-3-yl]benzamidit

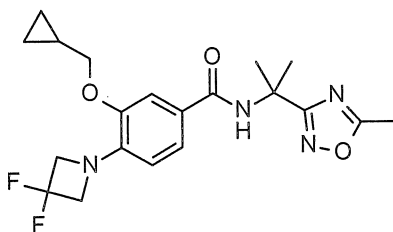


Hỗn hợp của axit 2-(4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamido)-2-etylbutanoic (Ví dụ 8; 12 mg, 34,7 μmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (CAN 288315-03-7; 5,4 mg, 41,7 μmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (10,6 mg, 69,5 μmol) và DIEA (18 mg, 23,8 μL , 139 μmol) trong DMF (120 μL) được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước muối/1 mL 1 N HCl (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (20 mL), được làm khô

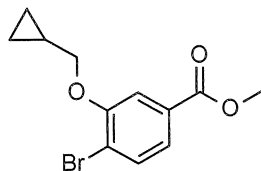
bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 22 mg chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 1 mm, heptan/EtOAc 1:1) và được rửa giải trong DCM/EtOAc 1:1 để tạo ra 7 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10

3-(Xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid

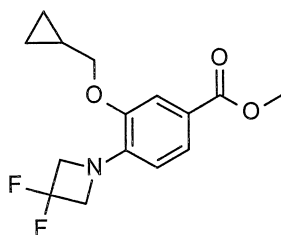


a) Este metyl của axit 4-bromo-3-xyclopropylmetoxy-benzoic



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3a, sử dụng metyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 106291-80-9) và (bromometyl)xyclopropan (CAN 7051-34-5). MS: 285,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

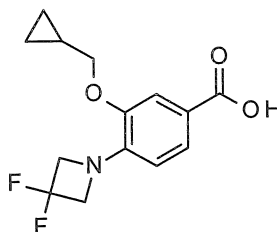
b) Este metyl của axit 3-xyclopropylmetoxy-4-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-benzoic



Metyl 4-bromo-3-(xyclopropylmetoxy)benzoat (500 mg, 1,75 mmol) được hòa tan trong toluen (28 mL). 3,3-Difloazetidin hydroclorua (CAN 288315-03-7; 250 mg,

1,93 mmol), xesi cacbonat (1,43 g, 4,38 mmol), raxemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (76,4 mg, 123 μ mol) và paladi (II) axetat (19,7 mg, 87,7 μ mol) được bổ sung vào trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc (40 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rót lên trên nước đá/HCl 1N/nước muối (80 mL) và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa ngược lại bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 50 g, gradien của EtOAc trong heptan).

c) Axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoic



Metyl 3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoat (356 mg, 1,2 mmol) được kết hợp với tetrahydrofuran (21 mL) và nước (7 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Lithi hydroxit monohydrat (151 mg, 3,59 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 1N (pH=2) và được chiết bằng TBME (100 mL). Lớp chứa nước được chiết ngược lại bằng TBME. Các pha hữu cơ được kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 320 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: 284,3 [M+H]⁺.

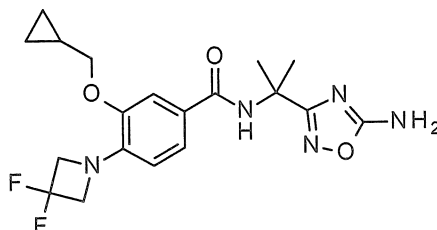
d) 3-(Xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid

Hỗn hợp của axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoic (50 mg, 177 μ mol), DIEA (114 mg, 154 μ L, 883 μ mol), TBTU (62,3 mg, 194 μ mol) và 2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin (CAN 1153831-97-0; 27,4 mg, 194 μ mol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau khi cô

trong chân không (môi trường chân không cao, 40°C, 30 phút) phần cặn này được hòa tan trong EtOAc (3 mL). 2N NaOH được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút và rót vào 10 g cột Varian chemElut. Sau 10 phút, cột này được rửa bằng EtOAc (40 mL) và dung dịch này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, gradien của EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS: 407,18 [M+H]⁺.

Ví dụ 11

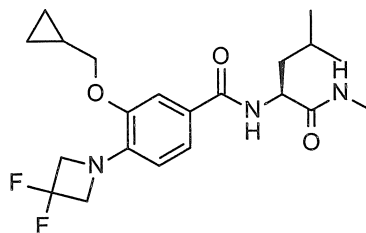
N-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 10d, sử dụng axit 3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoic (Ví dụ 10c) và 1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1-metyl-etyl-amoni clorua (CAN 1415899-80-7) làm nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không. Phần cặn này được khuấy với EtOAc (3 mL). 2N NaOH được bổ sung vào. Metanol (1 mL) được bổ sung vào lớp EtOAc để hòa tan chất rắn sau khi tách. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được khuấy với EtOAc ở điều kiện hồi lưu và làm lạnh từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hợp chất ở đề mục kết tủa được thu gom bằng cách lọc. MS: 408,18 [M+H]⁺.

Ví dụ 12

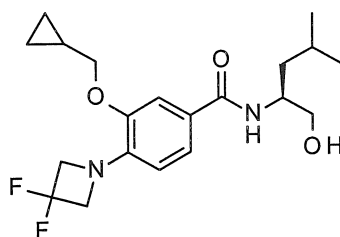
N²-[3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoyl]-N-metyl-L-leuxinamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 10d, sử dụng axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoic (Ví dụ 10c) và (S)-2-amino-N,4-dimethylpentanamit hydroclorua (CAN 99145-71-8) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được cô trong chân không (chân không cao, 40°C). Phần cặn này được hòa tan trong EtOAc (3 mL). 2N NaOH được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút và rót vào 10 g cột Varian chemElut. Sau 10 phút, cột này được rửa bằng EtOAc (40 mL). Hỗn hợp thô này được cô trong chân không và được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, gradien của EtOAc trong heptan) để tạo ra 35 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 410,22 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13

3-(Xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl]benzamit

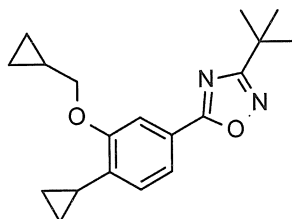


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 10d, sử dụng axit 3-(xyclopropylmetoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoic (Ví dụ 10c) và (S)-2-amino-4-metylpentan-1-ol (CAN 7533-40-6) làm nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp thô này được cô trong chân không (môi trường chân không cao, 40°C). Phần cặn này được hòa tan trong EtOAc (3 mL). 2N NaOH được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy 1 phút và rót vào 10 g cột Varian chemElut. Sau 10 phút, cột này được rửa bằng EtOAc (40 mL). Dung môi được làm bay hơi trong chân không và nguyên liệu

thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, gradien của EtOAc trong heptan) để tạo ra 37 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 383,21 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

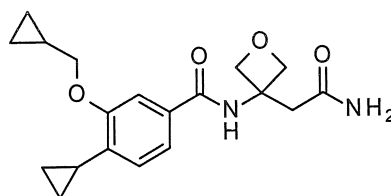
3-tert-Butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung CDI (15,7 mg, 96,9 μmol) vào dung dịch của axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic (Ví dụ 3c; 15 mg, 64,6 μmol) trong DMF khô (0,643 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. (E)-N'-hydroxypivalimidamit (CAN 1240301-71-6; 11,3 mg, 96,9 μmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Nhiệt độ được tăng lên đến 100°C. Sau 72 giờ, hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không cần bất kỳ xử lý nào để tạo ra 13 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 313,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 15

N-[3-(2-Amino-2-oxoethyl)oxetan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid

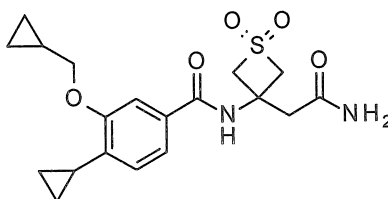


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và 2-(3-amino-oxetan-3-yl)-axetamid (CAN 1417638-25-5) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong

THF. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước/HCl 1N (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 22 mg chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 1,0 mm, heptan/EtOAc 1:1) và được rửa giải trong CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 để tạo ra 10 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI): m/e = 345,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 16

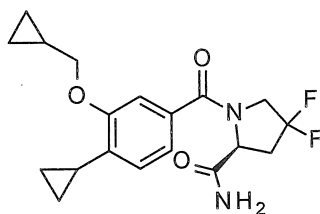
N-[3-(2-Amino-2-oxoethyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và 2-(3-amino-1,1-dioxothietan-3-yl)axetamid (CAN 1613239-56-7) làm nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước/HCl 1M (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 39 mg chất rắn màu trắng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 18 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) m/e = 393,7 [M+H]⁺.

Ví dụ 17

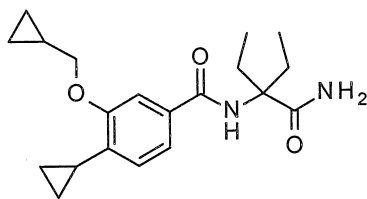
1-[4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và (2S)-4,4-difloprolinamit (CAN 719267-96-6) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước/HCl 1N (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 11 mg dầu không màu. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng TLC (silica gel, heptan/EtOAc 1:1) và được rửa giải trong CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 để tạo ra 4 mg hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu. MS(ESI): m/e = 365,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 18

N-(3-Carbamoylpentan-3-yl)-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzamidit

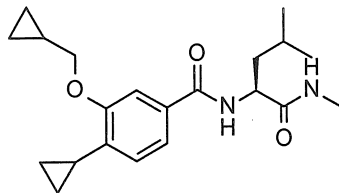


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và 2-amino-2-etylbutyramit hydroclorua (CAN 17704-75-5) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên nước đá/nước/HCl 1N (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra 24 mg chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 1,0 mm heptan/EtOAc 1:1 và

được rửa giải trong CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 để tạo ra 11 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI): m/e = 345,7 [M+H]⁺.

Ví dụ 19

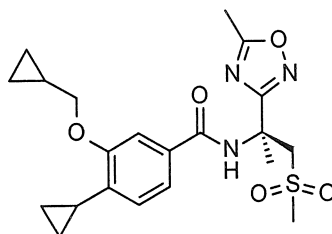
N²-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-N-metyl-L-leuxinamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và (S)-2-amino-N,4-dimetylpentanamit hydroclorua (CAN 99145-71-8) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên nước đá/nước/HCl 1N (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra 11 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI): m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 20

4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamidit

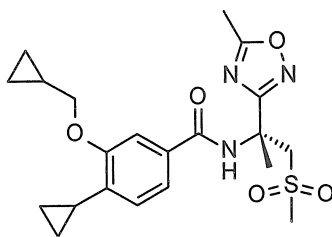


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và (S)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-(metylsulfonyl)propan-2-amin (CAN 1613239-21-6) làm nguyên

liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên nước đá/HCl 0,1N (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước muối (25 mL) đến độ pH = 6, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 34 mg chất lỏng màu da cam. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2,0 mm, heptan/AcOEt 1:2) và rửa giải bằng EtOAc để tạo ra 6 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) m/e = 434,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 21

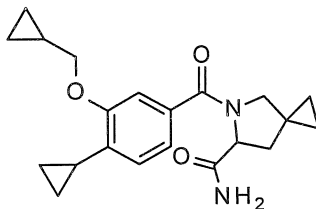
4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và (R)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-(metylsulfonyl)propan-2-amin (CAN 1613239-20-5) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên nước đá/HCl 0,1N (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (25 mL) đến độ pH = 6, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2,0 mm, heptan/AcOEt 1:2) và rửa giải bằng EtOAc để tạo ra 10 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) m/e = 434,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 22

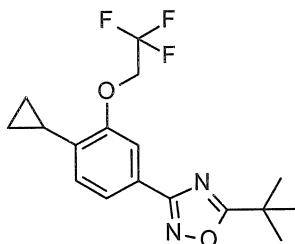
5-[4-Xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoyl]-5-azaspiro[2,4]heptan-6-carboxamit



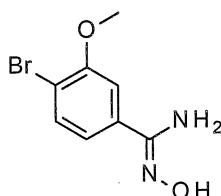
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 3d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoic (Ví dụ 3c) và 5-azaspiro[2,4]heptan-6-carboxamit hydroclorua (CAN 1613115-26-6) làm nguyên liệu ban đầu khi có mặt của DIEA trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường, rót lên trên nước đá/HCl 0,1N (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước đá/nước/nước muối (25 mL) đến độ pH = 6, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 5 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) m/e = 355,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 23

5-tert-Butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxo)phenyl]-1,2,4-oxadiazol



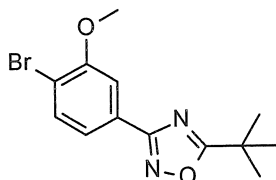
a) (Z)-4-Bromo-N'-hydroxy-3-metoxybenzimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (344 mg, 4,95 mmol) và triethylamin (920 µL, 6,6 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-3-metoxybenzonitril (CAN 120315-65-3; 700 mg, 3,3 mmol) trong EtOH (16,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

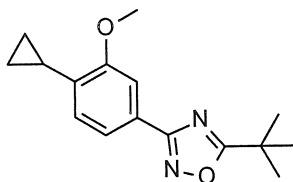
60°C qua đêm. DCM (60 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Pha nước được chiết ngược lại bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được dùng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) $m/e = 247,1$ [M+H]⁺.

b) 3-(4-Bromo-3-metoxyphenyl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung pivaloyl clorua (543 μ L, 4,41 mmol) và triethylamin (946 μ L, 6,78 mmol) vào dung dịch của (Z)-4-bromo-N'-hydroxy-3-metoxybenzimidamit (875 mg, 3,39 mmol) trong DMF khô (22,6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Nhiệt độ tăng lên đến 110°C và tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Etyl axetat và dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô. Chạy sắc ký cột trên silica gel sử dụng MPLC ISCO với gradien của heptan/etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 311,1$ [M+H]⁺.

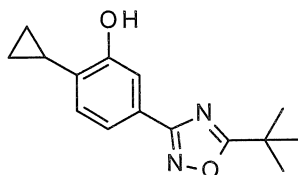
c) 5-tert-butyl-3-(4-xyclopropyl-3-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (217 mg, 1,47 mmol), paladi (II) axetat (11 mg, 0,048 mmol), xesi cacbonat (995 mg, 3,05 mmol) và butyldi-1-adamantylphosphin (26 mg, 0,073 mmol) vào dung dịch của 3-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol (380 mg, 1,22 mmol) trong toluen /nước (5,4 mL / 0,7 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C qua đêm. Etyl axetat

và / dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silica gel sử dụng MPLC ISCO với gradien của heptan/ethyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 273,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 5-(5-tert-Butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-xyclopropylphenol



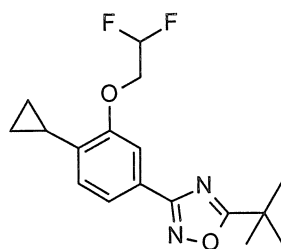
Bổ sung dung dịch 1,0 M của BBr_3 trong CH_2Cl_2 (1,65 mL, 1,65 mmol) vào dung dịch của 5-tert-butyl-3-(4-xyclopropyl-3-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 1,1 mmol) trong CH_2Cl_2 khô (4,5 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ, được dừng bằng cách thêm nước và khuấy trong 10 phút. Dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Pha chứa nước được chiết ngược lại bằng CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 255 mg hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 259,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 5-tert-Butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol

Bổ sung xesi cacbonat (166 mg, 0,511 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (CAN 6226-25-1; 35 μL , 0,256 mmol) vào dung dịch của 5-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-xyclopropylphenol (44 mg, 0,17 mmol) trong DMF khô (1,1 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ một phần dưới áp suất giảm. Nước và ethyl axetat được bổ sung vào, các lớp được tách ra và lớp hữu cơ này được làm khô bằng MgSO_4 . Làm bay hơi dung môi tiếp theo là chạy sắc ký cột trên silic oxit bằng gradien của heptan/ethyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt không màu. MS (ESI) $m/e = 341,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 24

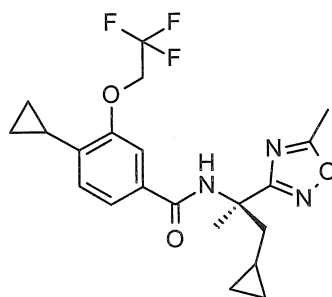
5-tert-Butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2-difloetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol



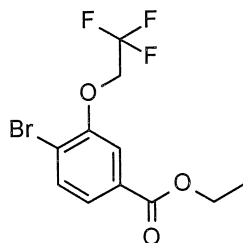
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 23e, sử dụng 5-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-cyclopropylphenol (Ví dụ 23d) và 2,2-difluoethyl triflometansulfonat (CAN 74427-22-8) làm nguyên liệu ban đầu để tạo ra dầu nhớt không màu. MS (ESI) $m/e = 323,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 25

(-)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamidit



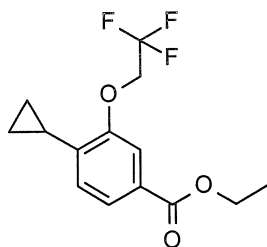
a) Etyl 4-bromo-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat



Bổ sung xesi cacbonat (8,34 g, 25,6 mmol) và 2,2,2-trifluoethyl triflometansulfonat (CAN 6226-25-1; 1,28 mL, 9,38 mmol) vào dung dịch của etyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 33141-66-1; 2,09 g, 8,53 mmol) trong DMF (57 mL). Phản

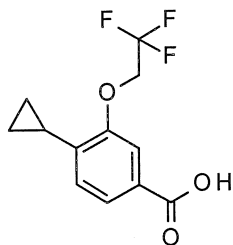
ứng này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, lớp hữu cơ này được làm khô bằng MgSO_4 và được để đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra 2,7 g hợp chất ở đề mục này. MS $m/e = 326 [M]^+$.

b) Etyl 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat



Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (1,34 g, 9,02 mmol), paladi (II) axetat (67,5 mg, 0,301 mmol), xesi cacbonat (6,13 g, 18,8 mmol) và butyldi-1-adamantylphosphin (162 mg, 0,451 mmol) vào dung dịch của etyl 4-bromo-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat (2,46 g, 7,52 mmol) trong toluen /nước (33 mL / 4,4 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Etyl axetat và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silica gel với heptan/etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 289,2 [M+H]^+$.

c) Axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic



Bổ sung $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (476 mg, 11,3 mmol) vào dung dịch của etyl 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat (1,635 g, 5,67 mmol) trong dioxan/nước 1/1 (38 mL).

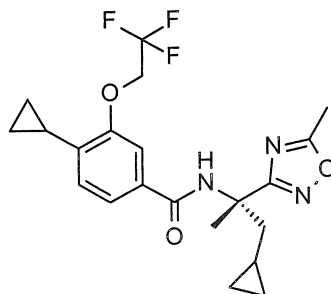
Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Dung dịch nước HCl 1M và etyl axetat/etanol (3/1) được bổ sung vào. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silica gel sử dụng MPLC ISCO bằng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 259,1$ $[\text{M-H}]^-$.

d) (-)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamidit

Bổ sung DIEA (134 μL , 0,769 mmol) và TBTU (148 mg, 0,461 mmol) vào dung dịch của axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzoic (100 mg, 0,384 mmol) trong DMF (2,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. 1,2,4-Oxadiazol-3-metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8; 92 mg, 0,423 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột trên silica gel với gradien của heptan/etyl axetat. Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 424,3$ $[\text{M+H}]^+$.

Ví dụ 26

(+)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamidit

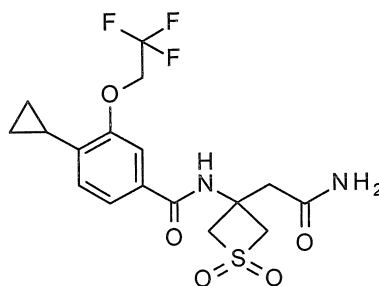


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzoic (Ví dụ 25c) và 1,2,4-oxadiazol-3-

metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8) làm nguyên liệu ban đầu. Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 424,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

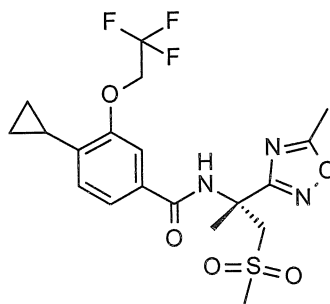
N-[3-(2-Amino-2-oxoetyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c) và 2-(3-amino-1,1-dioxothietan-3-yl)axetamid (CAN 1613239-56-7) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 421,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

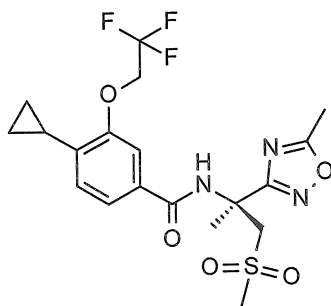
4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c) và (R)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-(metylsulfonyl)propan-2-amin (CAN 1613239-20-5) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 462,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

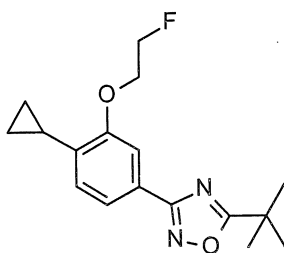
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c) và (S)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-(metylsulfonyl)propan-2-amin (CAN 1613239-21-6) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 462,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 30

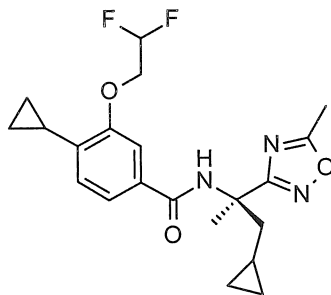
5-tert-Butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 23e, sử dụng 5-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-xyclopropylphenol (Ví dụ 23d) và 1-flo-2-iodoetan (CAN 762-51-6) làm nguyên liệu ban đầu. MS (ESI) $m/e = 305,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 31

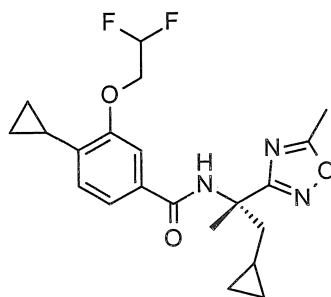
(-)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2-difloetoxy)benzoic, được điều chế trước đây tương tự với Ví dụ 25 sử dụng etyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 33141-66-1) và 2,2-difloetyl triflometansulfonat (CAN 74427-22-8) trong bước a, và 1,2,4-oxadiazol-3-metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 406,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 32

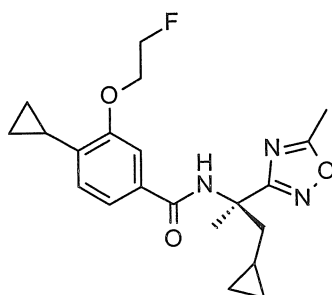
(+)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 31, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2-difloetoxy)benzoic và 1,2,4-oxadiazol-3-metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 406,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 33

(-)-4-Xyclopropyl-N-[(1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamidit

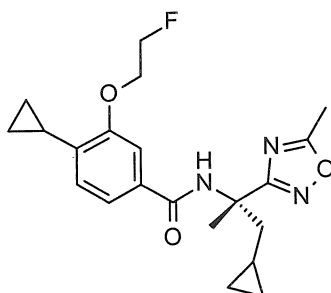


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoic, được điều chế trước đây tương tự với Ví dụ 25 sử dụng etyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 33141-66-1) và 1-flo-2-iodoetan (CAN 762-51-6) trong bước a, và 1,2,4-oxadiazol-3-metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất

đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 388,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 34

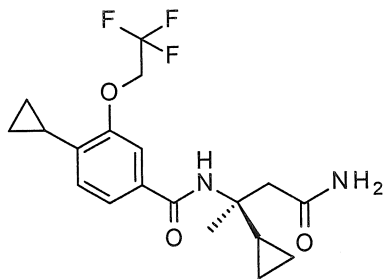
(+)-4-Xyclopropyl-N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 33, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoic và 1,2,4-oxadiazol-3-metanamin, α -(xyclopropylmetyl)- α ,5-dimetyl-, hydroclorua (CAN 1415900-39-8) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 388,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 35

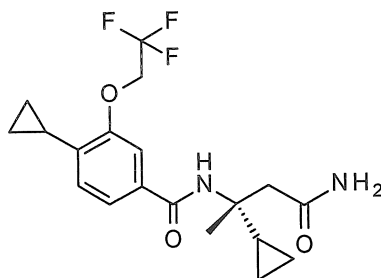
(-)-N-[4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c) và 3-amino-3-xyclopropyl-butanamit (CAN 1534510-01-4) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 385,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 36

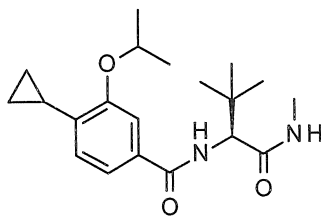
(+)-N-[4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamidit



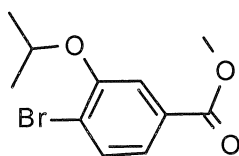
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 25d, sử dụng axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c) và 3-amino-3-xyclopropyl-butanamit (CAN 1534510-01-4) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này. MS (ESI) $m/e = 385,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 37

4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamin)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit

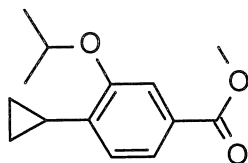


a) Metyl 4-bromo-3-(propan-2-yloxy)benzoat



Bổ sung propan-2-ol (2 mL, 25,96 mmol), triphenylphosphin (6,83 g, 25,96 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD; 5,14 mL, 25,96 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 4-bromo-3-hydroxybenzoat (CAN 106291-80-9; 4 g, 17,3 mmol) trong THF (100 mL), ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Các chất bay hơi của phản ứng này được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột sử dụng etyl axetat trong hexan 10% làm các chất rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này (4 g, 85%) dưới dạng chất lỏng màu đỏ nhạt.

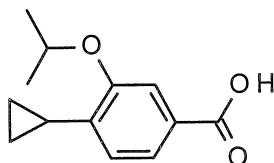
b) Metyl 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoat



Metyl 4-bromo-3-(propan-2-yloxy)benzoat (3 g, 10,98 mmol), axit xyclopropylboronic (1,2 g, 14,27 mmol) và K_3PO_4 (5,83 g, 27,45 mmol) được hòa tan trong toluen-nước (60 mL / 2,5 mL) và hỗn hợp này được khử khí bằng nito trong 30 phút. Paladi(II)axetat (250 mg, 1,09 mmol) và trixyclohexylphosphin (308 mg, 1,09 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khử khí bằng argon trong 20 phút và sau đó được gia nhiệt đến 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp

hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng etyl axetat trong hexan 15% làm các chất rửa giải để tạo ra hợp chất ở đề mục này (2 g, 78%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

c) Axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic



Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (753 mg, 17,94 mmol) vào dung dịch đã khuấy của methyl 4-bromo-3-(propan-2-yloxy)benzoat (2,1 g, 8,97 mmol) trong dioxan/nước 1/1 (60 mL) ở 25°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ và sau đó được đưa đến độ pH=2-3 bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M. Chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL) tiếp theo là rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng etyl axetat trong hexan 40% làm các chất rửa giải để tạo ra hợp chất ở đề mục này (1,4 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) $m/e = 219,0$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

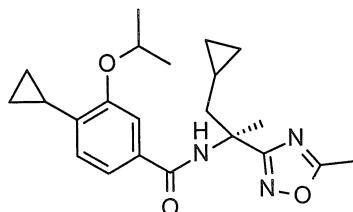
d) 4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit

Bổ sung DIEA (0,3 mL, 1,81 mmol) và 2-clo-1-metylpyridini iodua (290 mg, 1,13 mmol) vào dung dịch đã khuấy của axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (100 mg, 0,45 mmol) trong DMF (2,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ ở 25°C . (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 78,7mg, 0,55mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, phẩm

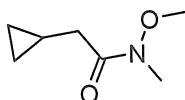
thô này được tinh chế qua HPLC điều chế để thu được hợp chất ở đề mục này (13,5 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) $m/e = 347,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 38

4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit hoặc chất đồng phân đối ảnh

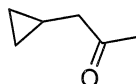


a) 2-Xyclopropyl-N-metoxý-N-metylaxetamidit



Bổ sung từng phần CDI (70 g 431,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy của xyclopropyl-axít axetic (40 g, 400 mmol) trong DCM (400 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. O,N-dimetyl-hydroxylamin hydroclorua (39,76 g, 407,6 mmol) được bổ sung vào thành một phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ ở 25°C, được rót vào nước lạnh như đá (300 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Lớp DCM đã kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash để tạo ra hợp chất ở đề mục này (45 g, 79%) dưới dạng chất lỏng không màu.

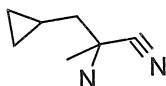
b) 1-Xyclopropylpropan-2-on



Bổ sung metyl lithi (dung dịch 1,6 M trong ete; 120 mL, 192,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2-xyclopropyl-N-metoxý-N-metylaxetamidit (25 g, 174,9 mmol)

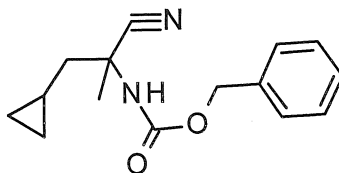
trong diethyl ete khô (125 mL) ở -15°C trong hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C , dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (100 mL) và được chiết bằng diethyl ete (2 x 300 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục thô (52 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

c) 2-Amino-3-xyclopropyl-2-metylpropanitril



Bổ sung NH_4OH (25% trong nước; 360 mL) ở 25°C và amoni clorua (20 g, 374 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-xyclopropylpropan-2-on (36 g, 367 mmol) trong etanol (360 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Kali xyanua (37 g, 572 mmol) được bổ sung vào từng phần và việc khuấy được tiếp tục trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 200 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng dung dịch sắt sulphat bão hòa (3 x 300 mL) và nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất ở đề mục thô (25 g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS $m/e = 123$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

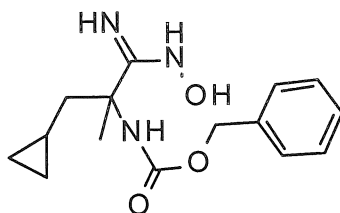
d) Benzyl N-(1-xiano-2-xyclopropyl-1-metyletyl)carbamat



Bổ sung DIEA (70 mL, 426 mmol) và benzyl carbonocloridat (50% trong toluen; 79,2 mL, 232 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2-amino-3-xyclopropyl-2-metylpropanitril (24 g, 194 mmol) trong THF khô (570 mL) ở 25°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 18 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được hòa tan trong etyl axetat (300 mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 1 M

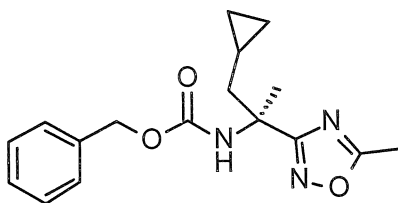
(250 mL). Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 200 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash, được rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 10% để thu được hợp chất ở đề mục này (42 g, 44%) dưới dạng dầu không màu. MS $m/e = 258,9$ $[\text{M}]^+$.

e) Benzyl N-[2-xyclopropyl-1-(N-hydroxycarbamimidoyl)-1-metyletyl]carbammat



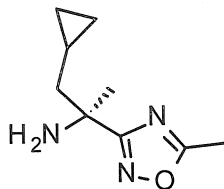
Bổ sung triethylamin (25 mL, 179,1 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (11,3 g, 162,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy của benzyl N-(1-xiano-2-xyclopropyl-1-metyletyl)carbammat (42 g, 162,8 mmol) trong ethanol (520 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn này được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và dung dịch nước NaHCO_3 (200 mL). Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 200 mL). Lớp hữu cơ đã tập hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash, được rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 15-20% để thu được hợp chất ở đề mục này (40 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) $m/e = 292,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) Benzyl N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbammat



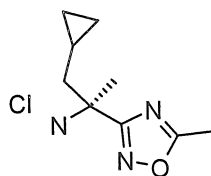
Bổ sung 1,1 dimetoxi-N,N-dimetyletanamin (47,6 g, 357,4 mmol) vào dung dịch đã khuấy của benzyl N-[2-xyclopropyl-1-(N-hydroxycarbamimidoyl)-1-metyletyl]carbammat (26 g, 89,3 mmol) trong rượu isopropylic (466 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở 25°C. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, bổ sung từng giọt axit clohydric 4 M trong dioxan (112 mL, 447 mmol). Việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ ở 0°C. Etyl axetat (300 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat 2M (500 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 300 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash, được rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 20-30% để thu được raxemic benzyl N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbammat (25 g, 85%) dưới dạng dầu dính không màu. Việc tách không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này (11,5 g, 46%) dưới dạng dầu dính không màu. MS (ESI) m/e = 315,9 [M+H]⁺.

g) (2S)-1-Xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin



Bổ sung BCl₃ (dung dịch 1 M trong DCM; 186 mL) vào dung dịch đã khuấy của benzyl N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbammat (11,5 g, 36,5 mmol) trong DCM khô (250 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ. Dung dịch này được dừng bằng metanol (30 mL) và H₂O (10 mL). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn này được hấp phụ trong nước (100 mL), được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (5,4 g, 82%) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

h) (2S)-1-Xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua



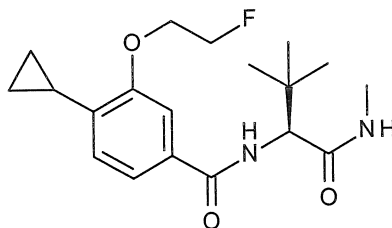
Bổ sung từng giọt dung dịch 4 M của axit clohydric trong dioxan (37 mL, 149 mmol) vào dung dịch đã khuấy của (2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin (5,4 g, 29,8 mmol) trong metanol (50 mL) ở 0°C. Dung dịch này được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Đồng chưng cất với toluen (2 lần) tiếp theo là đông khô để thu được hợp chất ở đề mục này (6,2 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

i) 4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid hoặc chất đồng phân đối ảnh

Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 110 mg, 0,5 mmol) và (2S)-1-Xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (109 mg, 0,5 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (46 mg, 24%). MS (ESI) $m/e = 384,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 39

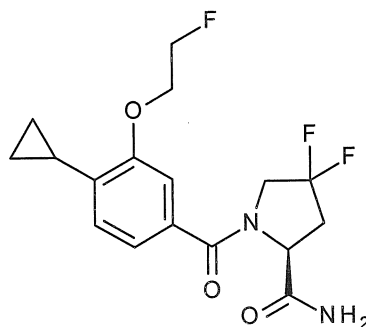
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2-floetoxi)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxi)benzoic (Ví dụ 33; 100 mg, 0,45 mmol) và (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 66,5 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (110 mg, 70%). MS (ESI) $m/e = 350,9$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 40

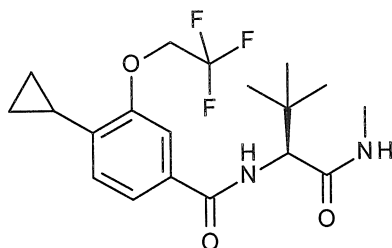
1-[4-Xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoic (Ví dụ 33; 100 mg, 0,45 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 86 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (63 mg, 46%). MS (ESI) $m/e = 356,9 [M+H]^+$.

Ví dụ 41

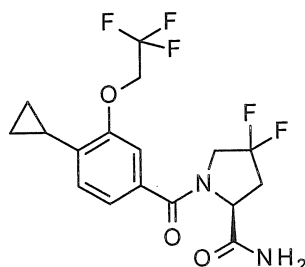
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c; 100 mg, 0,38 mmol) và (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 67 g, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (49 mg, 70%). MS (ESI) $m/e = 386,8 [M+H]^+$.

Ví dụ 42

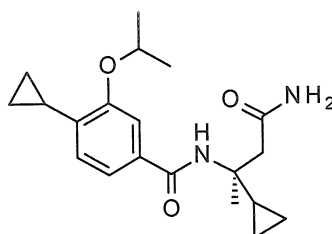
1-[4-Xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c; 100 mg, 0,38 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 86,1 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (55 mg, 37%). MS (ESI) $m/e = 393,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 43

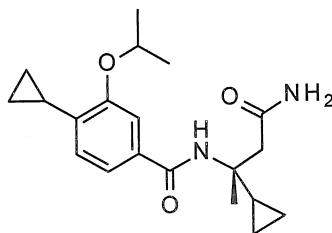
N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 100 mg, 0,45 mmol) và (3S)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (97 mg, 0,54 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (56 mg, 36%). (3S)-3-Amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua được điều chế tương tự với axit 3-xyclopropyl-3-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)amino]butanoic (CAN 1534510-01-4) bắt đầu từ (R)-2-metylpropan-2-sulfinamidit (CAN 196929-78-9) và 1-xyclopropyl-etanon (CAN 765-43-5). MS (ESI) $m/e = 345,0$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 44

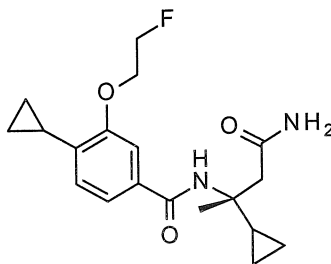
N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 100 mg, 0,45 mmol) và (3R)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (97 mg, 0,54 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (45 mg, 29%). (3R)-3-Amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua được điều chế tương tự với axit 3-xyclopropyl-3-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)amino]butanoic (CAN 1534510-01-4) bắt đầu từ (S)-2-metylpropan-2-sulfinamid (CAN 343338-28-3) và 1-xyclopropyl-etanon (CAN 765-43-5). MS (ESI) $m/e = 345,0 [M+H]^+$.

Ví dụ 45

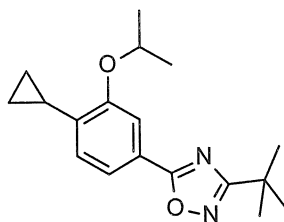
N-[(2R)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2-floetoxi)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxi)benzoic (Ví dụ 33; 100 mg, 0,45 mmol) và (3R)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 44; 96 mg, 0,54 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (60 mg, 39%). MS (ESI) $m/e = 348,8 [M+H]^+$.

Ví dụ 46

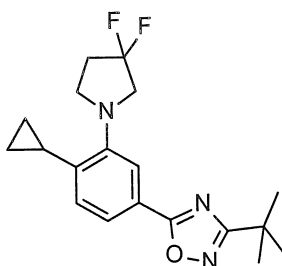
3-tert-Butyl-5-{4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol



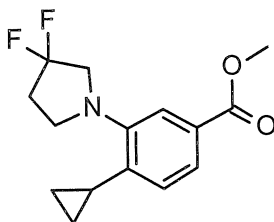
Bổ sung N,N'-dixyclohexylcarbodiimít (54 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch đã khuấy của axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 50 mg, 0,22 mmol) trong DMF khô (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 25°C. (E)-N'-Hydroxy-2,2-dimetylpropimidamít (39 mg, 0,33 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ 25°C. Nhiệt độ được tăng lên đến 100°C trong 72 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thô đã cô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này (34 mg, 51%) dưới dạng chất lỏng không màu. MS (ESI) $m/e = 331,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 47

3-tert-Butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol

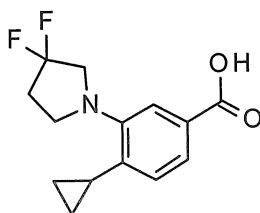


a) Metyl 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoat



Bổ sung 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (1,1 g, 7,84 mmol) và natri tert-butoxit (1,88 g, 19,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 3-bromo-4-xyclopropylbenzoat (CAN 1131615-05-8; 1 g, 3,92 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong 10 phút. Ru-Phos (220 mg, 0,47 mmol) và Brett-Phos palladocycle (188 mg, 0,23 mmol) được bổ sung vào. Huyền phù này được khử khí 5 phút, được khuấy ở 100°C trong 45 giờ và lọc qua đệm xelit. Chất lọc đã cô được tinh chế qua TLC điều chế để thu được hợp chất ở đề mục này (200 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) $m/e = 282,2$ $[M+H]^+$.

b) Axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic



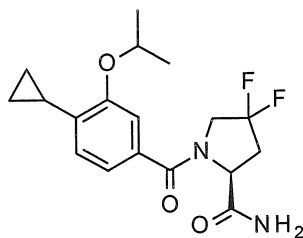
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 37c, bắt đầu từ metyl 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoat (200 mg, 0,71 mmol) sử dụng LiOH x H₂O (60 mg, 1,42 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (150 mg, 79%). MS (ESI) $m/e = 268,1$ $[M+H]^+$.

c) 3-tert-Butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol

Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 46 từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (50 mg, 0,18 mmol) và (E)-N'-hydroxy-2,2-dimethylpropimidamit (32 mg, 0,28 mmol) dưới dạng chất lỏng không màu (23 mg, 35%). MS (ESI) $m/e = 348,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 48

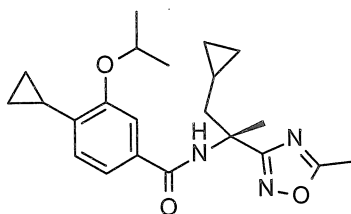
1-{4-Xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzoyl}-4,4-diflo-L-prolinamit



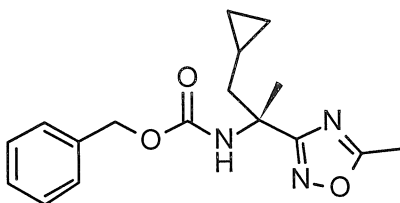
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 100 mg, 0,45 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 102 mg, 0,54 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (18 mg, 11%). MS (ESI) $m/e = 353,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 49

4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit



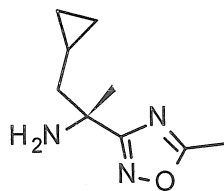
a) Benzyl N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbamit



Bổ sung 1,1 dimetoxi-N,N-dimetyletanamin (47,6 g, 357,4 mmol) vào dung dịch đã khuấy của benzyl N-[2-xyclopropyl-1-(N-hydroxycarbamimidoyl)-1-metyletyl]carbamit (26 g, 89,3 mmol) trong rượu isopropylic (466 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở 25°C. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, bổ sung từng giọt axit clohydric 4 M trong dioxan (112 mL, 447 mmol). Việc khuấy

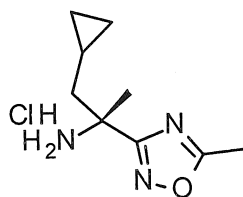
được tiếp tục trong 2 giờ ở 0°C. Etyl axetat (300 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat 2M (500 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 300 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 20-30% để thu được raxemic benzyl N-[1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbammat (25 g, 85%) dưới dạng dầu dính không màu. Việc tách không đối xứng tạo ra hợp chất ở đề mục này (10,5 g, 42%) dưới dạng dầu dính không màu. MS (ESI) m/e = 316,1 [M+H]⁺.

b) (2R)-1-Xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin



Hợp chất ở đề mục này (5,7 g, 99%) được tổng hợp tương tự với Ví dụ 38g bắt đầu từ benzyl N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]carbammat dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

c) (2R)-1-Xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua



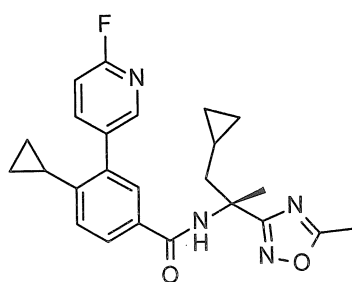
Hợp chất ở đề mục này (6,3 g, 92%) được tổng hợp tương tự với Ví dụ 38h bắt đầu từ (2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

d) 4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamidit

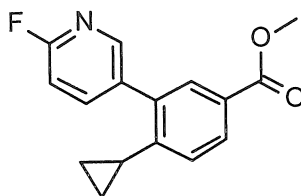
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 110 mg, 0,5 mmol) và (2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (109 mg, 0,5 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (31 mg, 16%). MS (ESI) $m/e = 383,9$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 50

4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid

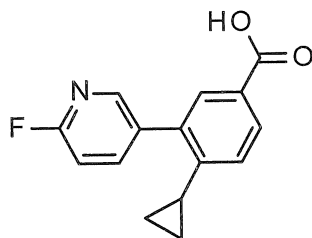


a) Metyl 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoat



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37b bắt đầu từ metyl 3-bromo-4-xyclopropylbenzoat (CAN 1131615-05-8; 2,0 g, 7,84 mmol) và axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (2,8 g, 19,6 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4 g, 66%). MS $m/e = 271$ $[M]^+$.

b) Axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic



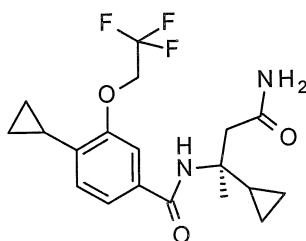
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 37c, bắt đầu từ methyl 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoat (1,4 g, 5,2 mmol) sử dụng LiOH x H₂O (433 mg, 10,3 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 98%). MS (ESI) m/e = 257,9 [M+H]⁺.

c) 4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamidit

Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (110 mg, 0,43 mmol) và (2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (Ví dụ 49c; 93 mg, 0,43 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (62 mg, 34%). MS (ESI) m/e = 421,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 51

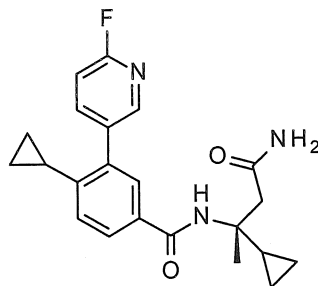
N-[(2S)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy) benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c; 100 mg, 0,38 mmol) và (3S)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 43; 82 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (50 mg, 34%). MS (ESI) m/e = 384,8 [M+H]⁺.

Ví dụ 52

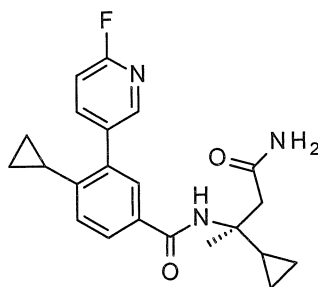
N-[(2R)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (Ví dụ 50b; 80 mg, 0,31 mmol) và (3R)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 44; 67 mg, 0,37 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (65 mg, 55%). MS (ESI) $m/e = 381,9 [M+H]^+$.

Ví dụ 53

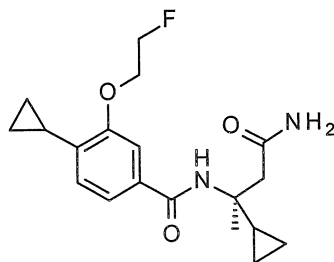
N-[(2S)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (Ví dụ 50b; 80 mg, 0,31 mmol) và (3S)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 43; 67 mg, 0,37 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (68 mg, 57%). MS (ESI) $m/e = 381,8 [M+H]^+$.

Ví dụ 54

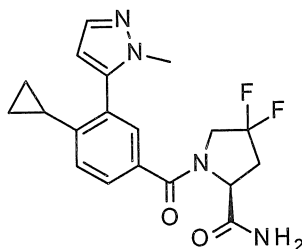
N-[(2S)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzamid



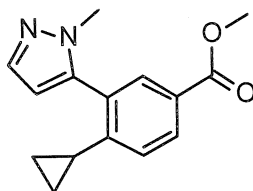
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoic (Ví dụ 33; 100 mg, 0,45 mmol) và (3S)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 43; 96 mg, 0,53 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (75 mg, 42%). MS (ESI) $m/e = 349,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 55

1-[4-Xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid

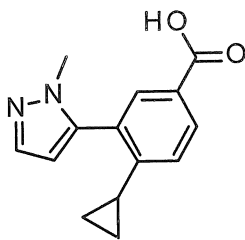


a) Metyl 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoat



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37b bắt đầu từ metyl 3-bromo-4-xyclopropylbenzoat (CAN 1131615-05-8; 2 g, 7,84 mmol) và 1-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,4 g, 11,8 mmol) dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,4 g, 70%). MS $m/e = 256,5 [M]^+$.

b) Axit 4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic



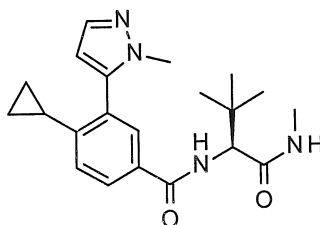
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 37c, bắt đầu từ metyl 4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoat (2 g, 7,8 mmol) sử dụng LiOH x H₂O (655 mg, 15,6 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,2 g, 63%). MS (ESI) m/e = 241,0 [M-H]⁻.

c) 1-[4-Xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit

Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic (80 mg, 0,33 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 57 mg, 0,4 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (50 mg, 40%). MS (ESI) m/e = 375,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 56

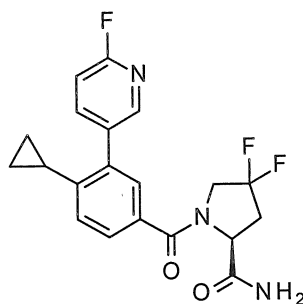
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic (Ví dụ 55b; 80 mg, 0,33 mmol) và (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 57 g, 0,39 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (72 mg, 59%). MS (ESI) m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 57

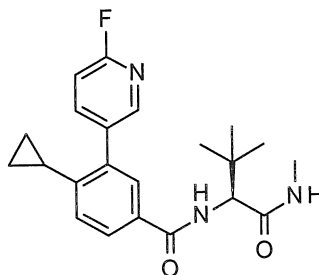
1-[4-Xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (Ví dụ 50b; 100 mg, 0,39 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 87 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (65 mg, 43%). MS (ESI) $m/e = 390,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 58

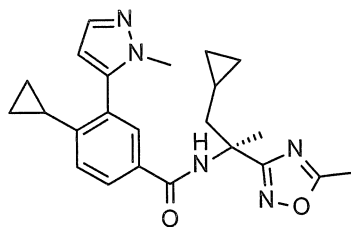
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamin)-1-oxobutan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (Ví dụ 50b; 100 mg, 0,39 mmol) và (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 67 mg, 0,46 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (70 mg, 47%). MS (ESI) $m/e = 384,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 59

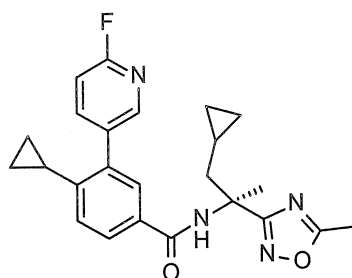
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic (Ví dụ 55b; 110 mg, 0,45 mmol) và (2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (Ví dụ 38h; 99 mg, 0,45 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (73 mg, 40%). MS (ESI) $m/e = 404,2$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 60

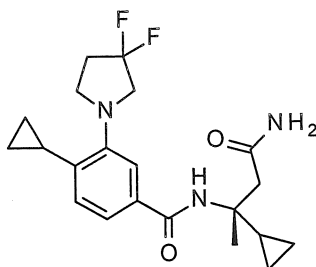
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoic (Ví dụ 50b; 110 mg, 0,43 mmol) và (2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (Ví dụ 38h; 93 mg, 0,43 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (49 mg, 27%). MS (ESI) $m/e = 420,9$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 61

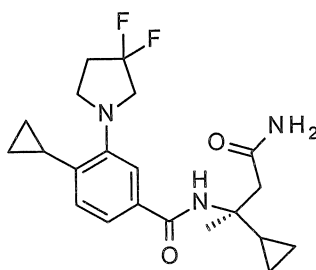
N-[(2R)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (65 mg, 0,24 mmol) và (3R)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 44; 52 mg, 0,29 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (19 mg, 20%). MS (ESI) $m/e = 392,1 [M+H]^+$.

Ví dụ 62

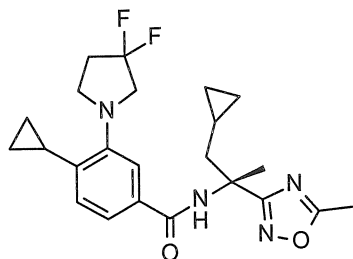
N-[(2S)-4-Amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (60 mg, 0,22 mmol) và (3S)-3-amino-3-xyclopropylbutanamit hydroclorua (Ví dụ 43; 40 mg, 0,22 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (24 mg, 27%). MS (ESI) $m/e = 391,7 [M+H]^+$.

Ví dụ 63

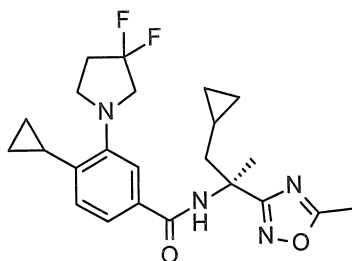
4-Xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (60 mg, 0,22 mmol) và (2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (Ví dụ 49c; 49 mg, 0,22 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (35 mg, 36%). MS (ESI) $m/e = 428,8 [M-H]^-$.

Ví dụ 64

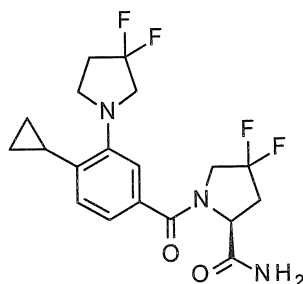
4-Xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (65 mg, 0,24 mmol) và (2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin hydroclorua (Ví dụ 38h; 63 mg, 0,3 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (44 mg, 42%). MS (ESI) $m/e = 431,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 65

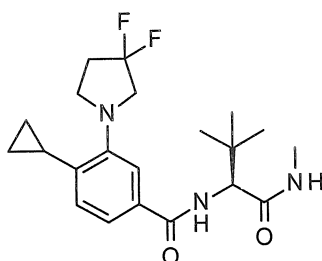
1-[4-Xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamidit



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (50 mg, 0,18 mmol) và (2S)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (CAN 426844-51-1; 42mg, 0,22 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (50 mg, 67%). MS (ESI) $m/e = 400,1 [M+H]^+$.

Ví dụ 66

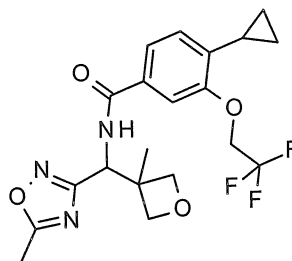
4-Xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamin)-1-oxobutan-2-yl]benzamid



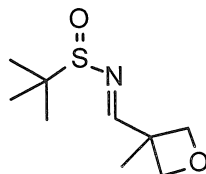
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 37d từ axit 4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoic (50 mg, 0,18 mmol) và (2S)-2-amino-N,3,3-trimetylbutanamit (CAN 89226-12-0; 32 mg, 0,22 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (20 mg, 28%). MS (ESI) $m/e = 394,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 67

4-Xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid

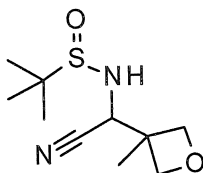


a) 1-(3-metyl-oxetan-3-yl)-meth-(E)-ylidenamit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic



Dung dịch của 3-metyl-oxetan-3-carbaldehyt (15 g, 149,8 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (18 g, 149,8 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (63 mL, 299,6 mmol) trong THF (300 mL) được hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 25°C , được dừng bằng nước muối (800 mL), và được chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (400 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc 30% trong hexan làm các chất rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này (20 g, 66%) dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI) $m/e = 203,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

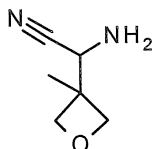
b) [Xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic



Bổ sung xesi florua (3,6 g, 23,6 mmol) và trimetyl silyl xyanua (3,1 mL, 23,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-(3-metyl-oxetan-3-yl)-met-(E)-ylidenamit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic (4 g, 19,68 mmol) trong THF (100 mL) ở 25°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 25°C . Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp thô này được pha loãng

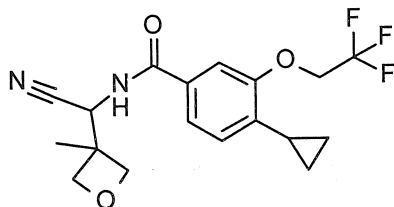
bằng etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL). Các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (3,5 g, 78%). MS (ESI) $m/e = 231,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 2-Amino-2-(3-metyloxetan-3-yl)axetonitril



Bổ sung dung dịch của HCl 4 M trong dioxan (2,4 mL) vào dung dịch nước lạnh như đá đã khuấy của [xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-amit của axit 2-metylpropan-2-sulfinic (1,5 g, 6,51 mmol) trong metanol (35 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Triethylamin được bổ sung vào (1,8 mL, 13,03 mmol) ở 0°C. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất ở đề mục thô (800 mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

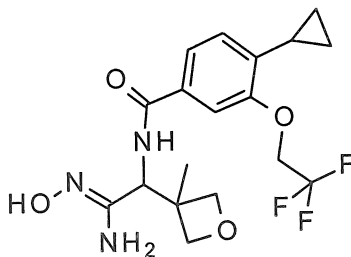
d) N-[Xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzamit



Bổ sung DIEA (0,33 mL, 2,1 mmol) và 2-clo-1-metylpyridini iodua (336 mg, 1,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (Ví dụ 25c; 134 mg, 0,51 mmol) trong DMF (1,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ. 2-amino-2-(3-metyloxetan-3-yl)axetonitril thô (130 mg, 1,03 mmol) trong DMF (2,0 mL) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 15 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10

mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước (10 mL), dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (150 mg, 40%). MS (ESI) m/e = 368,9 [M+H]⁺.

e) 4-Xyclopropyl-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzamidit



Bổ sung triethylamin (61 mL, 0,45 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (28 mg, 0,407 mmol) vào dung dịch đã khuấy của N-[xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzamidit (150 mg, 0,407 mmol) trong ethanol (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan với metanol 10% trong DCM (20 mL). Dung dịch nước bão hòa của NaHCO₃ (20 mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ này được tách ra và lớp nước được chiết bằng metanol 10% trong DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc 90% trong hexan làm các chất rửa giải để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn dính màu trắng (100 mg, 61%). MS (ESI) m/e = 402,1 [M+H]⁺.

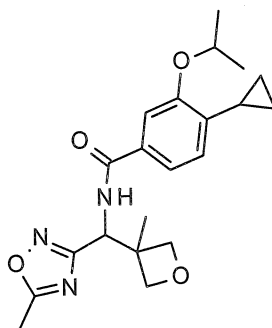
f) 4-Xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamidit

Bổ sung (1,1-dimetoxy-etyl)-dimetyl-amin (265 mg, 1,99 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 4-xyclopropyl-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzamidit (100 mg, 0,25 mmol) trong rượu isopropylic

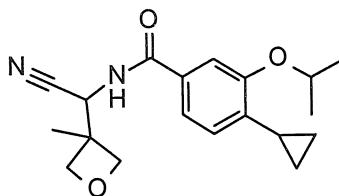
(2,0 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 17 giờ. Nước (20 mL) và metanol 10% trong DCM (20 mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ này được tách ra và lớp nước được chiết bằng metanol 10% trong DCM (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc làm chất rửa giải, tiếp theo là rửa bằng pentan và cuối cùng làm khô và làm đông khô để thu được hợp chất ở đề mục này (20,0 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 68

4-Xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid

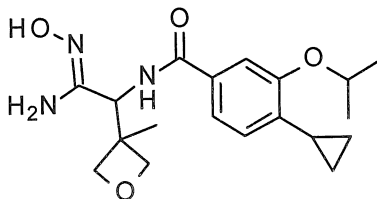


a) N-[xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-isopropoxy-benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67d từ axit 4-xyclopropyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (Ví dụ 37c; 174 mg, 0,79 mmol) và hợp chất 2-amino-2-(3-metyloxetan-3-yl)axetonitril thô (Ví dụ 67c; 200 mg, 1,58 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (250 mg, 48%). MS (ESI) m/e = 329,0 [M+H]⁺.

b) 4-Xyclopropyl-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-3-isopropoxy-benzamit



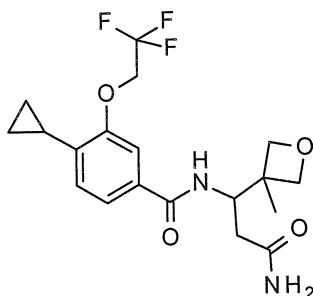
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67e từ N-[xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-isopropoxy-benzamit (250 mg, 0,76 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (200 mg, 84%). MS (ESI) $m/e = 362,3$ $[M+H]^+$.

c) 4-Xyclopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamit

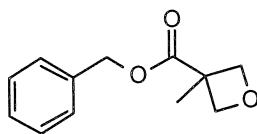
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67f từ 4-xyclopropyl-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-3-isopropoxy-benzamit (200 mg, 0,55 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (48 mg, 23%). MS (ESI) $m/e = 386,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 69

N-[3-Amino-1-(3-metyloxetan-3-yl)-3-oxopropyl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit

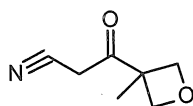


a) Este benzyl của axit 3-metyl-oxetan-3-carboxylic



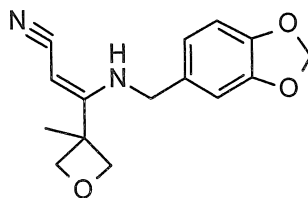
Bổ sung DBU (7,1 mL, 47,4 mmol) và benzyl bromua (5,5 mL, 45,6 mmol) vào dung dịch của axit 3-metyl-oxetan-3-carboxylic (5 g, 43,1 mmol) trong CH₃CN (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 25°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Etyl axetat (100 mL) và HCl 1N (20 mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ này được tách ra, được làm khô bằng natri sulphat và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc 10% trong hexan làm các chất rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu (5,4 g. 61%). MS (ESI) m/e = 386,1 [M+NH₄]⁺.

b) 3-(3-metyl-oxetan-3-yl)-3-oxo-propionitril



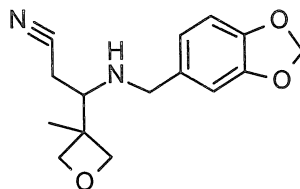
Bổ sung CH₃CN (1,08 g, 26,47 mmol) vào dung dịch lạnh như đá của kali tert-butoxit (2,97 g, 26,47 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở 0°C. Dung dịch của este benzyl của axit 3-metyl-oxetan-3-carboxylic (5,2 g, 25,21 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 25°C và khuấy trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, dung dịch nước HCl 2N (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc 10% trong hexan làm các chất rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,7 g, 47%). MS (ESI) m/e = 138,1 [M-H]⁻.

c) (Z)-3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-amino]-3-(3-metyl-oxetan-3-yl)-acrylonitril



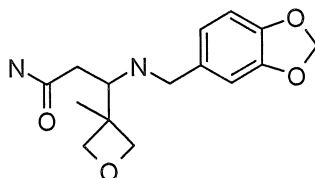
Hỗn hợp của 3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-3-oxo-propionitril (1,7 g, 12,21 mmol), 2H-1,3-benzodioxol-5-ylmetanamin (1,84 g, 12,26 mmol) và titan(IV)isopropoxit (4,56 mL, 15,27 mmol) trong THF (15 mL) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Nước (50 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và được rửa bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ này được tách ra, rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,9 g, 57%). MS (ESI) m/e = 271,2 [M-H]⁻.

d) 3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-propionitril



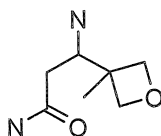
NaBH₃CN (650 mg, 10,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch của (Z)-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-acrylonitril (1,9 g, 6,98 mmol) trong AcOH (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc 30% trong hexan làm các chất rửa giải để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng gói không màu (1,5 g, 78%). MS (ESI) m/e = 275,0 [M+H]⁺.

e) 3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-propionamit



Bổ sung K_2CO_3 (3,59 g, 26,1 mmol) và bổ sung từng giọt H_2O_2 30% (31 mL) vào dung dịch của 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-propionitril (4,2 g, 15,3 mmol) trong DMSO (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 17 giờ. Nước (200 mL) được bổ sung vào và huyền phù này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng MeOH 5% trong DCM làm các chất rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất lỏng dạng gôm màu trắng nhạt (2,35 g, 52%). MS (ESI) $m/e = 293,0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

f) 3-Amino-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-propionamit



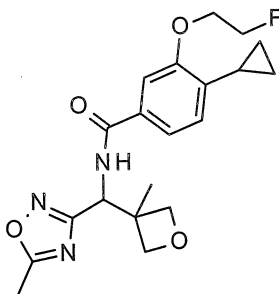
Dung dịch của 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-3-(3-methyl-oxetan-3-yl)-propionamit (1 g, 3,42 mmol) trong MeOH (70 mL) được xối sạch bằng argon trong 30 phút. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20% (2 g) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được xối sạch bằng nitơ trong 30 phút, khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 25°C trong áp lực của bình cầu H_2 và được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng MeOH 10% trong CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Phần dịch lọc được thu gom được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được nghiền mịn với ete (2 x 20 mL) để tạo ra hợp chất ở đề mục thô dưới dạng chất lỏng không màu (550 mg) chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất cứ sự tinh chế nào thêm nữa.

g) N-[3-amino-1-(3-metyloxetan-3-yl)-3-oxopropyl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamidit

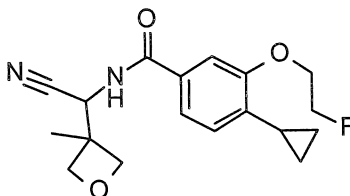
Bổ sung DIEA (0,13 mL, 0,78 mmol) và 2-clo-1-metylpyridini iodua (122,8 mg, 0,48 mmol) vào dung dịch của axit 4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic (Ví dụ 25c; 50 mg, 0,192 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hợp chất thô (3-amino-3-(3-metyloxetan-3-yl)propanamit (45,6 mg, 0,288 mmol) trong DMF (1,0 mL) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Pha hữu cơ đã tập hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Nước (10 mL) được bổ sung vào. Huyền phù này được lọc. Chất rắn màu trắng nhạt thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combiflash sử dụng EtOAc làm cát rửa giải để thu được hợp chất ở đề mục này (23,5 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) m/e = 400,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 70

4-Xyclopropyl-3-(2-floetoxy)-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]benzamid



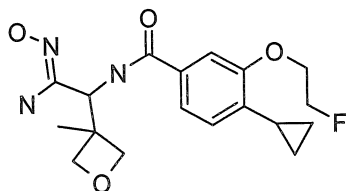
a) N-[Xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-(2-flo-etoxy)-benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67d từ axit 4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoic (Ví dụ 33; 240 mg, 1,07 mmol)

và 2-amino-2-(3-metyloxetan-3-yl)axetonitril thô (Ví dụ 67c; 270 mg, 1,07 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (250 mg, 35%). MS (ESI) $m/e = 333,1 [M+H]^+$.

b) 4-Xyclopropyl-3-(2-flo-etoxy)-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-benzamid



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67e từ N-[xyano-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-4-xyclopropyl-3-(2-flo-etoxy)-benzamid (250 mg, 0,75 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (200 mg, 73%). MS (ESI) $m/e = 365,9 [M+H]^+$.

c) 4-Xyclopropyl-3-(2-floetoxy)-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metyl]benzamid

Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 67f từ 4-xyclopropyl-3-(2-flo-etoxy)-N-[(N-hydroxycarbamimidoyl)-(3-metyl-oxetan-3-yl)-metyl]-benzamid (200 mg, 0,55 mmol) và (1,1-dimetoxy-etyl)-dimetyl-amin (583 mg, 4,38 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (168 mg, 79%). MS (ESI) $m/e = 390,0 [M+H]^+$.

Ví dụ 71

Thử nghiệm dược lý

Các thử nghiệm sau được thực hiện để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I:

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoit CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng các lượng báo cáo của chế phẩm màng (PerkinElmer) từ các tế bào phối thận người (HEK) biểu hiện các thụ

thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp với 1,5 hoặc 2,6 nM [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ tương ứng. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho [3H]CP55.940 được xác định từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 với giá trị dưới 10 μM , cụ thể hơn là từ 1 nM đến 3 μM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với mức độ 50.000 tế bào vào mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và ủ ở điều kiện 5% CO_2 và nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm Krebs Ringer Bicarbonat có IBMX 1 mM và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 μl và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, để dừng thử nghiệm (Roche Diagnostics) bằng cách bổ sung 50 μl chất phản ứng phân giải (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN_3) và 50 μl dung dịch phát hiện (20 μM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 μM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Năng lượng được chuyển được phân giải theo thời gian bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị laser ND:YAG làm nguồn kích thích. Đĩa này được đo hai lần bằng bước sóng kích thích ở 355 nm và phát xạ với độ trễ là 100 ns và cổng là 100 ns, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở 730 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET =$

T730-Alexa730-P(T645-B645) với $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở 730 nm, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở 645 nm, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở 730 nm và 645 nm. Hàm lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn kéo dài từ 10 μM đến 0,13 nM cAMP.

Giá trị EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited). Giá trị EC_{50} được xác định cho nhiều chất chủ vận cannabinoit tính được từ bước thử nghiệm này là phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận CB2 có EC_{50} nhỏ hơn 0,5 μM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất là 10 lần. Hợp chất cụ thể của sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC_{50} nhỏ hơn 0,05 μM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng thấp nhất là 500 lần.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây có giá trị EC_{50} ở người trong thử nghiệm cAMP chức năng như nêu dưới đây:

Ví dụ	CB2 ở	CB1 ở	Ví dụ	CB2 ở	CB1 ở
	người EC_{50} (μM)	người EC_{50} (μM)		người EC_{50} (μM)	người EC_{50} (μM)
1	0,13611	>10	36	0,03388	>10
2	0,49179	>10	37	0,00533	>10
3	0,12205	>10	38	0,02662	>10
4	0,01804	>10	39	0,01151	1,55816
5	0,12961	>10	40	0,21552	>10
6	0,02604	0,53879	41	0,010025	0,585855
7	0,00144	>10	42	0,13441	>10

8	2,1742	>10	43	0,03084	>10
9	0,00756	>10	44	0,002905	1,0894
10	0,03294	>10	45	0,00742	>10
11	0,09872	>10	47	0,005	>10
12	0,06641	>10	48	0,37708	>10
13	0,02182	>10	49	0,04212	>10
14	0,02328	>10	50	0,05368	>10
15	0,03409	>10	51	0,08084	>10
16	0,00265	>10	52	0,00976	>10
17	0,00051	>10	53	0,18363	>10
18	0,23258	>10	54	0,23085	>10
19	0,0196	>10	55	1,91253	>10
20	0,03128	>10	56	0,14008	>10
21	0,29716	>10	57	0,27384	>10
22	0,0281	>10	58	0,01177	0,38833
23	0,02589	>10	59	0,28233	>10
24	0,01546	>10	60	0,09837	>10
25	0,040295	>10	61	0,0025	1,78648
26	0,03631	>10	62	0,02594	>10
27	0,09796	>10	63	0,00383	0,87196
28	0,07985	>10	64	0,00108	>10

29	0,14868	>10	65	0,01813	>10
30	0,03834	>10	66	0,00048	0,042115
31	0,01662	>10	67	0,26284	>10
32	0,01005	>10	68	0,26368	>10
33	0,059395	>10	69	1,18458	>10
34	0,05695	>10	70	0,50609	>10
35	0,00856	>10			

Ví dụ A

Viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactoza ngậm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidon K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Trọng lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Bao màng:		

Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

Thành phần hoạt tính được sàng qua rây và được trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo hạt với dung dịch của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này sau đó được trộn với natri tinh bột glycolat và magie stearat và được ép để tạo ra các nhân lần lượt có khối lượng 120 hoặc 350 mg. Các nhân này được bao dung dịch/huyền phù chứa nước chứa thành phần bao màng nêu trên.

Ví dụ B

Các viên nang chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần này được sàng qua rây và được trộn và được nạp vào các viên nang có kích cỡ 2.

Ví dụ C

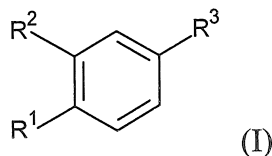
Các dung dịch dùng để tiêm có thể có thành phần sau:

Hợp chất có công thức (I)	3,0 mg
Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	bổ sung vừa đủ đến độ pH=5,0
Nước cho các dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng cách bổ sung axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào các lọ nhỏ sử dụng vỏ bao thích hợp và được vô trùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó

R^1 là xyclopropyl, alkyl hoặc haloazetidinyl;

R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy, haloalkoxy, halopyridinyl, alkylpyrazolyl hoặc halopyrolidinyl;

với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 và R^2 là xyclopropyl hoặc xyclopropylmethoxy;

R^3 là $-C(O)-NH-C(R^4R^5)-R^6$, $-C(O)-R^7$ hoặc R^8 ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylsulfonylalkyl và alkyloxetanyl;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành oxetanyl hoặc dioxothietanyl;

R^6 là aminocarbonyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxyalkyl, thiazolyl, alkoxy carbonyl, carboxy, difloazetidinylcarbonyl, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl, alkylaminocarbonyl hoặc aminocarbonylalkyl;

R^7 là (aminocarbonyl)(diflo)pyrolidinyl hoặc (aminocarbonyl) azaspiro[2.4]heptyl; và

R^8 là 3-alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl hoặc 5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là xyclopropyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy, haloalkoxy hoặc halopyrrolidinyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, propyloxy, floetoxyl, trifloetoxyl hoặc diflopyrrolidinyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl và xycloalkylalkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, methyl, butyl, xyclopropyl và xyclopropylmethyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^6 là aminocarbonyl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxyalkyl hoặc alkylaminocarbonyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^6 là aminocarbonyl, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, hydroxymethyl hoặc methylaminocarbonyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^7 is (aminocarbonyl)(diflo)pyrrolidinyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^8 là 3-tert.butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-tert.butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl hoặc 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 được chọn từ:

(R)-N-(1-amino-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-3-(xyclopropylmethoxy)-4-methylbenzamid;

3-(xyclopropylmethoxy)-4-methyl-N-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

N2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-L-leuxinamit;
 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamid;
 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[2-(1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]benzamid;
 etyl 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamido]-2-ethylbutanoat;
 axit 2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamido]-2-ethylbutanoic;
 4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-N-[3-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)pentan-3-yl]benzamid;
 3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;
 N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzamid;
 N2-[3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)benzoyl]-N-methyl-L-leuxinamit;
 3-(xyclopropylmethoxy)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl]benzamid;
 3-tert-butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)oxetan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;
 N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;
 1-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;
 N-(3-carbamoylpentan-3-yl)-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

N2-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoyl]-N-metyl-L-leuxinamit;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]benzamid;

5-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)benzoyl]-5-azaspiro[2,4]heptan-6-carboxamid;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2,2-difloetoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamid;

N-[3-(2-amino-2-oxoetyl)-1,1-dioxo-thietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-(metansulfonyl)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxi)benzamid;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxi)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxi)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2,2-difloetoxi)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2-floetoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzamid;

3-tert-butyl-5-{4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[4-xyclopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

1-{4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzoyl}-4,4-diflo-L-prolinamit;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamit;

4-xyclopropyl-N-[(2R)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamit;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit;

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamit;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamit;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)benzamit;

1-[4-xyclopropyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit;

1-[4-xyclopropyl-3-(6-flopyridin-3-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(6-flopyridin-3-yl)benzamit;

N-[(2R)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

N-[(2S)-4-amino-2-xylopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xylopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

4-xylopropyl-N-[(2R)-1-xylopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

4-xylopropyl-N-[(2S)-1-xylopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzamid;

1-[4-xylopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

4-xylopropyl-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamin)-1-oxobutan-2-yl]benzamid;

4-xylopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxtan-3-yl)metyl]-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

4-xylopropyl-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxtan-3-yl)metyl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

N-[3-amino-1-(3-metyloxtan-3-yl)-3-oxopropyl]-4-xylopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid; và

4-xylopropyl-3-(2-floetoxy)-N-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(3-metyloxtan-3-yl)metyl]benzamid.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 được chọn từ:

N²-[4-xylopropyl-3-(xylopropylmetoxy)benzoyl]-L-leuxinamid;

4-xylopropyl-3-(xylopropylmetoxy)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)benzamid;

3-tert-butyl-5-[4-xylopropyl-3-(xylopropylmetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)oxetan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

N-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-1,1-dioxothietan-3-yl]-4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzamid;

1-[4-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)benzoyl]-4,4-diflo-L-prolinamid;

5-tert-butyl-3-[4-xyclopropyl-3-(2-floetoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

N-[(2S)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzamid;

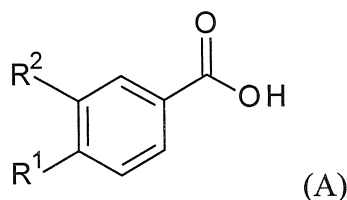
4-xyclopropyl-N-[(2S)-3,3-dimetyl-1-(metylamin)-1-oxobutan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid;

4-xyclopropyl-N-[(2S)-1-xyclopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl]-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid; và

N-[(2R)-4-amino-2-xyclopropyl-4-oxobutan-2-yl]-4-xyclopropyl-3-[(propan-2-yl)oxy]benzamid.

13. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

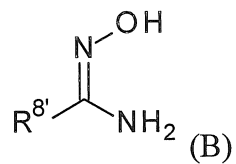
(a) Phản ứng của hợp chất có công thức (A):



khi có mặt của $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)-\text{R}^6$, tác nhân kết hợp và bazơ, trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy hoặc haloalkoxy;

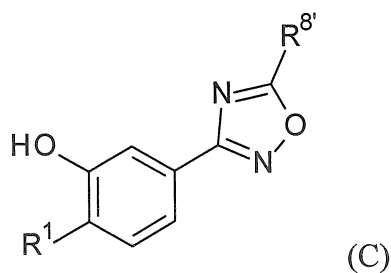
(b) Phản ứng của hợp chất có công thức (A) như được xác định ở trên khi có mặt của $\text{H}-\text{R}^7$, tác nhân kết hợp và bazơ, trong đó R^2 là xyclopropylmethoxy, alkoxy hoặc haloalkoxy;

(c) Phản ứng của hợp chất có công thức (A) như được xác định ở trên khi có mặt của hợp chất có công thức (B):



và carbonyldiimidazol, trong đó $\text{R}^{8'}$ là metyl hoặc tert.-butyl; hoặc

(d) Phản ứng của hợp chất có công thức (C):



khi có mặt của $\text{R}^{2'}-\text{X}$, trong đó $\text{R}^{2'}$ là xyclopropylmetyl, alkyl hoặc haloalkyl, $\text{R}^{8'}$ là metyl hoặc tert.-butyl và X là nhóm rời chuyển.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.