



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0048267
(51)^{2020.01} C07D 498/04; A61P 9/00; A61K (13) B
31/5365; A61P 11/00
-

- (21) 1-2021-05547 (22) 11/02/2020
(86) PCT/IB2020/051100 11/02/2020 (87) WO2020/165776 20/08/2020
(30) 62/806,201 15/02/2019 US; 62/931,877 07/11/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/11/2021 404A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT
LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) ELBAN, Mark (US); GLOGOWSKI, Michal Pawel (US); KOETTING, Michael
Clinton (US); LAWHORN, Brian Griffin (US); MATTHEWS, Jay M. (US);
PATTERSON, Jaclyn Renee (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) HỢP CHẤT HYDROXYPYRIDOXAZEPIN LÀM CHẤT HOẠT HÓA NRF2,
DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
NÀY

(21) 1-2021-05547

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất hydroxypyridoxazepin, phương pháp tạo ra chúng, và dược phẩm chứa chúng. Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), và muối được dụng của nó, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất hydroxypyridoxazepin, phương pháp tạo ra hợp chất này, dược phẩm chứa chúng và việc sử dụng chúng làm chất hoạt hóa Nrf2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố 2 liên quan đến NF-E2 (Nrf2: NF-E2 related factor 2) là thành viên của họ cap-n-collar của các yếu tố phiên mã chứa motif khóa kéo leuxin cơ bản đặc trưng. Trong các điều kiện cơ bản, các mức Nrf2 được kiểm soát chặt chẽ bởi chất ức chế liên kết actin dịch bào tương, protein 1 kết hợp ECH giống Kelch (KEAP1: Kelch-like ECH associating protein 1), nó liên kết với Nrf2 và hướng đích nó để ubiquitin hóa và phân hủy proteasom thông qua phức hợp ligaza E3-ubiquitin dựa vào Cul3. Trong các điều kiện kích ứng oxy hóa, DJ1 (PARK7) được hoạt hóa và làm ổn định protein Nrf2 bằng cách ngăn chặn Nrf2 tương tác với KEAP1. Tương tự, việc cải biến các cysteine phản ứng trên KEAP1 có thể gây ra sự thay đổi về cấu hình trong KEAP1 mà nó làm thay đổi sự liên kết Nrf2 và thúc đẩy sự ổn định Nrf2. Do vậy, các mức Nrf2 trong tế bào thường được duy trì ở mức thấp trong các điều kiện bình thường nhưng hệ thống được thiết kế để đáp ứng nhanh chóng với kích ứng môi trường bởi sự gia tăng các mức Nrf2 và do đó, hoạt tính Nrf2 hướng xuôi dòng.

Hoạt tính Nrf2 thấp một cách không thích hợp khi đối mặt với kích ứng oxy hóa đang diễn ra dường như là cơ chế bệnh lý bên dưới của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD - chronic obstructive pulmonary disease). Yamada, K., et al. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016, 16: 27. Đây có thể là hậu quả của tình trạng cân bằng bị thay đổi giữa các chất hoạt hóa Nrf2 với cả sự thiếu các chất hoạt hóa dương tính không thích hợp như DJ1, và sự dư thừa quá mức các chất hoạt hóa âm tính như Keap1 và Bach1. Do đó, việc phục hồi hoạt tính Nrf2 ở phổi của các bệnh nhân COPD có thể dẫn đến sửa chữa lại sự mất cân bằng và làm giảm bớt các quá trình có hại như quá trình chết tế bào theo chương trình của tế bào cấu trúc (bao gồm các tế bào biểu mô và nội mô phế nang) và quá trình viêm. Kết quả của các tác động này sẽ làm gia tăng sự bảo vệ tế bào, bảo tồn

cấu trúc phổi, và sự sửa chữa cấu trúc ở phổi bị COPD, do đó làm chậm lại sự tiến triển của bệnh. Do đó, các chất hoạt hóa Nrf2 có thể điều trị COPD (Boutten, A., et al. 2011. *Trends Mol. Med.* 17:363-371) và các bệnh hô hấp khác, bao gồm hen, tổn thương phổi cấp (ALI) (Cho, H.Y., and Kleeberger, S.R., 2015, *Arch Toxicol.* 89:1931-1957; Zhao, H. et al., 2017, *Am J Physiol Lung Clee Mol Physiol* 312:L155-L162, được công bố lần đầu ngày 19 tháng 11 năm 2016; doi:10.1152/ajplung.00449.2016), hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS) và xơ phổi (Cho, H.Y., and Kleeberger, S.R. 2010. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244:43-56).

Tiềm năng trị liệu của chất hoạt hóa Nrf2 được minh họa trong đại thực bào phổi từ các bệnh nhân COPD trong đó con đường Nrf2 dường như thích nghi không tốt. Những tế bào này có khả năng thực bào vi khuẩn suy giảm so với tế bào tương tự từ bệnh nhân đối chứng, và tác dụng này được đảo ngược bằng cách bổ sung chất hoạt hóa Nrf2 in vitro. Do đó, ngoài các tác dụng nêu trên, việc phục hồi hoạt tính Nrf2 thích hợp cũng có thể giải cứu sự trầm trọng thêm COPD bằng cách làm giảm nhiễm trùng phổi.

Tác dụng này được chứng minh bằng chất hoạt hóa Nrf2, Sulforaphane, chất này làm tăng sự biểu hiện của thụ thể đại thực bào với cấu trúc collagen (MARCO) bởi đại thực bào COPD và đại thực bào phế nang từ chuột tiếp xúc với khói thuốc lá, nhờ đó cải thiện về khả năng thực bào vi khuẩn của các tế bào này (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* không điển hình) và khả năng thanh thải vi khuẩn ở cả *ex vivo* và *in vivo*. (Harvey, C. J., et al. 2011. *Sci. Transl. Med.* 3:78ra32).

Tiềm năng trị liệu của Nrf2 hướng đích ở phổi không chỉ giới hạn ở COPD. Đúng hơn là, việc hướng đích con đường Nrf2 có thể cung cấp điều trị đối với các bệnh phổi và bệnh hô hấp khác ở người mà thể hiện các thành phần kích ứng oxy hóa như hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường bao gồm nhưng không bị giới hạn ở ozon, khí thải động cơ diesel và các phơi nhiễm nghề nghiệp, xơ hóa, nhiễm trùng phổi cấp (chẳng hạn, virus (Noah, T.L. et al. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671), vi khuẩn hoặc nấm), nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, ALI, ARDS và xơ nang (CF, Chen, J. et al. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367).

Liệu pháp điều trị mà hướng đích vào con đường Nrf2 cũng có nhiều sử dụng tiềm năng bên ngoài hệ phổi và hô hấp. Nhiều bệnh mà chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu dụng với các bệnh này đó là bệnh tự miễn (bệnh vẩy nến, IBD, MS), cho thấy rằng, chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu dụng trong các bệnh tự miễn nói chung.

Trong lâm sàng, thuốc mà hướng đích vào con đường Nrf2 (bardoxolon methyl) có hiệu quả được chứng minh ở các bệnh nhân tiểu đường với bệnh thận tiểu đường/bệnh thận mãn tính (CKD) (Aleksunes, L.M., et al. 2010. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335:2-12), mặc dù các thử nghiệm giai đoạn III với thuốc này ở bệnh nhân bị CKD giai đoạn nặng nhất được hoàn thành. Hơn nữa, có bằng chứng nghi ngờ rằng, liệu pháp điều trị như vậy sẽ hiệu quả ở tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính khác (AKI) (Shelton, L.M., et al. 2013. *Kidney International*. Jun 19. doi: 10.1038/ki.2013.248.), và bệnh thận hoặc lỗi chức năng được quan sát trong quá trình ghép thận.

Trong lĩnh vực về tim, bardoxolon methyl hiện nay đang được khảo sát trên bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi và do đó, thuốc hướng đích vào Nrf2 bằng các cơ chế khác có thể cũng hữu dụng trong lĩnh vực về bệnh này. Kích ứng oxy hóa gia tăng trong cơ tim bị bệnh, dẫn đến sự tích tụ các loại oxy phản ứng (ROS) mà chúng làm suy giảm chức năng tim [*Circ* (1987) 76(2); 458-468] và làm tăng tính miễn cảm với loạn nhịp tim [*J of Mol & Cell Cardio* (1991) 23(8); 899-918] bởi tác động gây độc trực tiếp của sự gia tăng hoại tử và quá trình chết tế bào theo chương trình [*Circ Res* (2000) 87(12); 1172-1179]. Ở mẫu chuột bị quá tải áp lực (TAC), gen Nrf2 và sự biểu hiện protein tăng lên trong giai đoạn sớm của phì đại tim thích ứng nhưng lại giảm trong giai đoạn muộn của quá trình tu sửa tim thích ứng không tốt kết hợp với rối loạn chức năng tâm thu [*Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2009) 29(11); 1843- 5 1850; *PLOS ONE* (2012) 7(9); e44899]. Ngoài ra, sự hoạt hóa Nrf2 đã được chứng minh là ức chế kích ứng oxy hóa trên cơ tim cũng như quá trình chết tế bào theo chương trình, xơ hóa, phì đại, và rối loạn chức năng tim ở các mẫu chuột bị quá tải áp suất [*Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2009) 29(11); *J of Mol & Cell Cardio* (2014) 72; 305-315; và 1843-1850; *PLOS ONE* (2012) 7(9); e44899]. Sự hoạt hóa Nrf2 cũng đã được chứng minh là bảo vệ chống lại tổn thương I/R tim ở chuột 10 [*Circ Res* (2009) 105(4); 365-374; *J of Mol & Cell Cardio*

(2010) 49(4); 576-586] và làm giảm tổn thương oxy hóa cơ tim sau tổn thương I/R tim ở chuột. Do đó, thuốc hướng đích vào Nrf2 bằng các cơ chế khác có thể hữu dụng trong nhiều bệnh tim mạch bao gồm nhưng không bị giới hạn ở xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, và suy tim (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 104308, 10 pages), hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm và bệnh cơ tim tiểu đường. Gần đây, việc cải thiện về chức năng thất trái đã được chứng minh ở chuột bị tổn thương tim thiếu máu cục bộ sử dụng chất hoạt hóa Nrf2 bardoxolon methyl [Tian, C, et al., JPET, doi: 10.1124/jpet.119.261792 (October 10, 2019)].

Thuốc kích hoạt con đường Nrf2 cũng có thể hữu dụng để điều trị nhiều bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), xơ cứng teo cơ một bên (ALS) (Brain Res. 2012 Mar 29;1446:109-18. 2011.12.064. Epub 2012 Jan 12.), bệnh Huntington (HD), đa xơ cứng (MS), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiến triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, và suy giảm nhận thức (FEBS 201 8, doi: 10.1111/febs.14379, Pharmacology & Therapeutics 2016, 157, 84-104). Nhiều mẫu động vật *in vivo* đã chứng minh rằng, chuột đã loại bỏ Nrf2 nhạy cảm hơn với các tổn thương gây độc thần kinh so với các chuột loại hoang dại. Việc điều trị cho chuột bằng chất hoạt hóa Nrf2 tert-butylhydroquinon (tBHQ) làm giảm sự tổn thương vỏ não ở chuột trong mẫu tái tưới máu thiếu máu cục bộ não, và các mức glutathione vỏ não được gia tăng ở chuột kiểu hoang dại Nrf2 nhưng không tăng ở chuột loại bỏ Nrf2 sau khi dùng tBHQ (Shih, A.Y., et al. 2005. *J. Neurosci.* 25: 10321–10335). Tecfidera™ (dimethyl fumarat), hợp chất này hoạt hóa Nrf2 trong số các đích khác, được thông qua ở Mỹ để điều trị đa xơ cứng tái phát - thuyên giảm (MS). Sự hoạt hóa Nrf2 cũng có thể giúp để điều trị các trường hợp chứng thất điều Friedreich, trong đó độ nhạy tăng với kích ứng oxy hóa và sự hoạt hóa Nrf2 giảm đã được thông báo (Paupe V., et al,

2009. PLoS One; 4(1):e4253. Omaveloxolon (RTA-408) cũng đang được thử nghiệm lâm sàng đối với chứng thất điều Friedreich.

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

Bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (Age-related macular degeneration - AMD) là nguyên nhân phổ biến dẫn đến mất thị lực ở người trên 50 tuổi. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ chính phát triển AMD thể khô không tân tạo mạch (khô) và có lẽ cả AMD thể tân tạo mạch (ướt). Các phát hiện *in vitro* và ở các loài tiền lâm sàng ủng hộ quan điểm cho rằng, con đường Nrf2 có liên quan trong đáp ứng chống oxy hóa của các tế bào biểu mô võng mạc và sự điều biến viêm trong các mẫu động vật tiền lâm sàng bị tổn thương mắt (Schimel, et al. 2011. *Am. J. Pathol.* 178:2032-2043). Bệnh loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy - FECD) là bệnh mù tiến triển được đặc trưng bởi quá trình chết tế bào theo chương trình của tế bào nội mô giác mạc. Đây là bệnh do tuổi già và kích ứng oxy hóa gia tăng liên quan đến các mức biểu hiện và/hoặc chức năng Nrf2 thấp (Bitar, M.S., et al. 2012. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813). Ngoài ra, chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu dụng trong bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác.

Bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic steatohepatitis - NASH) là bệnh lắng đọng chất béo, viêm, và tổn thương ở gan mà nó xuất hiện ở bệnh nhân uống ít hoặc không uống rượu. Trong mẫu tiền lâm sàng, sự phát triển NASH tăng đáng kể ở chuột KO thiếu Nrf2 khi được thử thách bằng chế độ ăn thiếu methionin và cholin (Chowdhry S., et al. 2010. *Free Rad. Biol. & Med.* 48:357-371). Việc dùng các chất hoạt hóa Nrf2 oltipraz và NK-252 ở chuột trong chế độ ăn xác định rõ bằng L-axit amin thiếu cholin làm giảm đáng kể sự tiến triển của các bất thường về mô, đặc biệt là bệnh xơ hóa gan (Shimozono R. et al. 2012. *Molecular Pharmacology.* 84:62-70). Các bệnh gan khác mà có thể kiểm soát được nhờ sự điều biến Nrf2 đó là bệnh gan gây ra bởi độc tố (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virus, và bệnh xơ gan (Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 763257, 9 page).

Các nghiên cứu gần đây cũng đã bắt đầu làm sáng tỏ vai trò của ROS trong các bệnh về da như bệnh vẩy nến. Một nghiên cứu ở các bệnh nhân bị bệnh vẩy nến cho thấy sự gia tăng về các sản phẩm cuối malondialdehyt và nitơ oxit trong huyết thanh và sự giảm về hoạt tính hồng cầu-superoxit dismutaza, hoạt tính catalaza, và trạng thái chống oxy hóa toàn phần mà trong mỗi trường hợp tương quan với chỉ số về mức độ trầm trọng của bệnh (Dipali P.K., et al. *Indian J Clin Biochem.* 2010 October; 25(4): 388–392). Tương tự, chất hoạt hóa Nrf2 có thể hữu dụng trong điều trị các tác động gây viêm da/tại chỗ của chiếu xạ (Schäfer, M. et al. 2010. *Genes & Devl.* 24:1045-1058), và sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ (Kim, J.H. et al., *J. Clin. Invest.* 2014 Feb 3; 124(2):730-41).

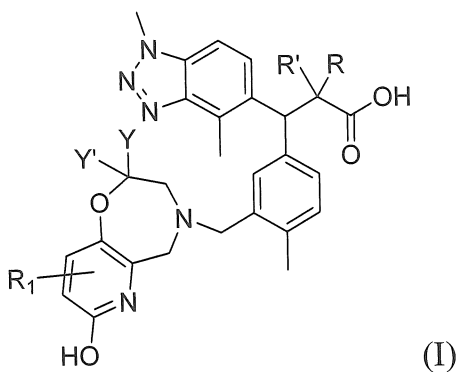
Cũng có dữ liệu gợi ý rằng, chất hoạt hóa Nrf2 có thể có lợi trong tiền sản giật, bệnh xuất hiện ở 2 đến 5% các trường hợp thai nghén và liên quan đến tăng huyết áp và protein niệu (*Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268–277).

Dữ liệu tiền lâm sàng đã chứng minh rằng hợp chất có hoạt tính hoạt hóa Nrf2 làm đảo chiều sự tổn thương gây ra bởi độ cao tốt hơn so với hợp chất không có hoạt tính Nrf2, sử dụng các mẫu động vật và tế bào của bệnh say độ cao (Acute Mountain Sickness) (Lisk C. et al, 2013, *Free Radic Biol Med.* Oct 2013; 63: 264–273.)

Các chất điều chỉnh Nrf2 đã được bộc lộ trong tài liệu WO 2015/092713, công bố ngày 25 tháng 6 năm 2015, trong các đơn yêu cầu cấp patent đang xử lý số WO 2016/203400, công bố ngày 22 tháng 12 năm 2016; WO 2016/203401, công bố ngày 22 tháng 12 năm 2016; WO2018/104766; công bố ngày 14 tháng 6 năm 2018; WO 2016/202253, công bố ngày 22 tháng 12 năm 2016; và trong WO2018/109646, công bố ngày 21 tháng 6 năm 2018.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất các chất tương tự hydroxypyridoxazepin, hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và dược phẩm chứa chúng. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế này bao gồm hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro, -OH, -C₁₋₃alkyl, -CF₃, diflometyl, hoặc halo;

Y là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃; và

Y' là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃;

hoặc Y và Y' cùng nhau tạo ra -C₃₋₇xycloalkyl;

hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị y học. Sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị, cụ thể trong điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2. Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị trong đó bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2 là rối loạn hô hấp hoặc không phải hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh α 1 antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường,

bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, SCD, lão hóa sớm và CRS, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiến triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virut, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2. Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn mà là rối loạn hô hấp hoặc không phải hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng

mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, SCD, lão hóa sớm và CRS, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiền triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virus, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, bệnh hoặc rối loạn này là rối loạn hô hấp hoặc không phải hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, bệnh hồng cầu hình liềm (SCD), lão hóa sớm và hội chứng tim thận (CRS), bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các

bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiền triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virus, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2. Theo khía cạnh khác, bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2 là rối loạn hô hấp hoặc không phải hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn, suy tim với phân suất tổng máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, SCD, lão hóa sớm và CRS, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiền triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố,

bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virus, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng làm chất hoạt hóa Nrf2 trong điều trị bệnh hoặc rối loạn như được nêu trong bản mô tả này.

Do đó, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chỉnh Nrf2, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo công thức (I) hoặc muối, cụ thể là muối được dụng, hoặc chất hỗ biến, hoặc hydrat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế theo công thức (I) hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, trong đó dược phẩm chứa hợp chất theo công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

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

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 mô tả giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic khan ((dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 2 mô tả các đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC) và phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric Analysis - TGA) của dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic khan ((dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 3 mô tả phổ Raman chuyển dạng Fourier (FT-Raman) của dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic khan ((dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 4 mô tả XRPD của dạng hydrat tinh thể của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 5 mô tả phổ FT-Raman của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 6 mô tả các đường cong DSC và TGA của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 7 mô tả phổ FT-Raman của muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

FIG. 8 mô tả XRPD của muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-

f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

FIG. 9 mô tả XRPD của hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

FIG. 10 mô tả phổ FT-Raman của hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

FIG. 11 mô tả các đường cong DSC và TGA của hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

FIG. 12 mô tả tác dụng của chất phong bế KEAP1 /chất hoạt hóa Nrf2, axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hydroclorua, hoặc chất hồ biến của hợp chất này (hợp chất của ví dụ 1) và axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-2,3-dihydropyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (hợp chất B) lên chức năng tim và tái cấu trúc trong mẫu TAC chuột. Các nghiên cứu sử dụng các tiêu chuẩn thiết kế khắt khe cao và có khả năng lặp lại (làm mù phân lớp và cường độ thích hợp). Dữ liệu được trình bày ở dạng giá trị trung bình ($\pm$ s.e.m). Tất cả các giá trị p so sánh với thể mang, ANOVA một yếu tố.

Chú thích của FIG. 12: Sh (sham, n=6), V (TAC không dùng thuốc, n=13), ví dụ 1 [TAC + axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hydroclorua, hoặc chất hồ biến

của nó ở mức 1 mg/kg (n=11), 3 mg/kg (n=12) và 10 mg/kg (n=10)], ví dụ B [TAC + axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-2,3-dihydropyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic ở mức 100 mg/kg, n=7].

FIG. 12(A) mô tả phân suất tổng máu, tỷ lệ % của thể tích tổng máu LV. (kết quả của ví dụ 1 được thể hiện ở các biểu đồ thanh được ký hiệu là 1, 3 và 10; kết quả của ví dụ B được thể hiện ở biểu đồ thanh được ký hiệu là 100).

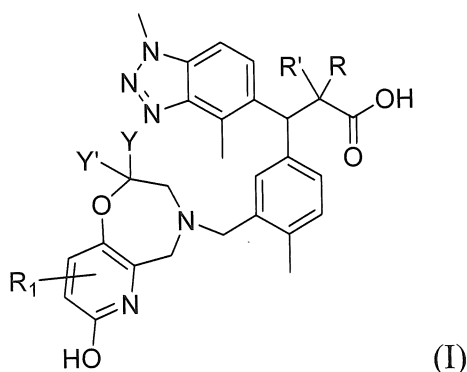
FIG. 12(B) mô tả hoạt tính enzym NQO1 trên thất trái, sự thay đổi gấp so với thể mang. (kết quả của ví dụ 1 được thể hiện ở các biểu đồ thanh được ký hiệu là 1, 3 và 10; kết quả của ví dụ B được thể hiện ở biểu đồ thanh được ký hiệu là 100).

FIG. 12(C) mô tả số nhịp đập của tim, nhịp tim trên mỗi phút (bpm). (kết quả của ví dụ 1 được thể hiện ở các biểu đồ thanh được ký hiệu là 1, 3 và 10; kết quả của ví dụ B được thể hiện ở biểu đồ thanh được ký hiệu là 100).

FIG. 12(D) mô tả khối lượng thất trái (phì đại) được chuẩn hóa theo khối lượng cơ thể. (kết quả của ví dụ 1 được thể hiện ở các biểu đồ thanh được ký hiệu là 1, 3 và 10; kết quả của ví dụ B được thể hiện ở biểu đồ thanh được ký hiệu là 100).

Mô tả chi tiết sáng chế

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



trong đó:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro, -OH, -C₁₋₃alkyl, -CF₃, diflometyl, hoặc halo;

Y là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃;

Y' là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃;

hoặc Y và Y' cùng nhau tạo ra -C₃₋₇xycloalkyl;

hoặc muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

“Alkyl” để chỉ mạch hydrocacbon no hóa trị một có số nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, C₁₋₃alkyl để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm alkyl mạch nhánh đại diện có một, hai, hoặc ba nhánh. Alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, (*n*-propyl và isopropyl), butyl (*n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, và *t*-butyl), pentyl (*n*-pentyl, *tert*-pentyl, *iso*-pentyl), và hexyl (*n*-hexyl, isohexyl, *ter*-hexyl).

“Xycloalkyl” để chỉ vòng hydrocacbon no hoặc không no hóa trị một có số nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, C₃₋₇xycloalkyl để chỉ nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, trừ khi được giới hạn theo cách khác. Theo một phương án, C₅₋₇xycloalkyl để chỉ nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl không no có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon bên trong vòng. Nhóm xycloalkyl là nhóm không thơm. Xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclopropenyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, và xyclohexenyl.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ 'halogen' và 'halo' bao gồm flo, clo, brom và iot, và floro, cloro, bromo, và iodo tương ứng.

"Được thế" khi đề cập đến nhóm chỉ ra rằng, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được gắn với nguyên tử thành phần bên trong nhóm được thay thế bằng phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm các phần tử thế xác định. Cần hiểu rằng, thuật ngữ "được thế" bao gồm quy định ngầm rằng, sự thế như vậy phù hợp với hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế và việc thế này dẫn đến một hợp chất ổn định (tức là,

hợp chất không tự nhiên trải qua quá trình chuyển dạng như bằng quá trình sắp xếp lại, đóng vòng, hoặc khử và việc thế này đủ mạnh để tiếp tục việc tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng). Khi được thông báo rằng, nhóm có thể chứa một hoặc nhiều phần tử thế, một hoặc nhiều (khi thích hợp) nguyên tử thành phần bên trong nhóm có thể được thế. Ngoài ra, một nguyên tử thành phần đơn bên trong nhóm có thể được thế bằng nhiều hơn một phần tử thế miễn là sự thế này phù hợp với hóa trị cho phép của nguyên tử. Các phần tử thế thích hợp được định nghĩa trong bản mô tả này cho mỗi nhóm được thế hoặc tùy ý được thế.

Thuật ngữ “độc lập” nghĩa là, trường hợp nhiều hơn một phần tử thế được lựa chọn từ nhiều phần tử thế có thể, các phần tử thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Tức là, mỗi một phần tử thế được lựa chọn riêng biệt từ toàn bộ nhóm của các phần tử thế có thể được kể đến.

Sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân của hợp chất có công thức (I) và hỗn hợp của chúng. “Chất đồng phân” để chỉ các hợp chất mà có cùng thành phần và phân tử lượng nhưng khác nhau về các đặc tính vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác nhau về cấu trúc có thể là thuộc cấu tạo thành phần (các chất đồng phân hình học) hoặc thuộc khả năng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực (đồng phân lập thể). Hợp chất theo công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, còn được gọi là tâm bất đối xứng, và do đó, có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang riêng biệt, hoặc các dạng đồng phân lập thể khác, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Các dạng đồng phân như vậy được bao gồm trong sáng chế này, bao gồm cả hỗn hợp của chúng.

Các tâm không đối xứng có thể cũng có mặt trong phần tử thế như nhóm alkyl. Trường hợp hóa học lập thể của tâm không đối xứng có mặt trong công thức (I), hoặc trong cấu trúc hóa học bất kỳ được minh họa ở đây, không được chỉ ra, cấu trúc này được dự định bao gồm chất đồng phân lập thể bất kỳ và tất cả hỗn hợp của chúng. Do đó, hợp chất theo công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng các chất đồng phân lập thể riêng biệt tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Các chất đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất theo công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng có thể được tách bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, phương pháp tách này có thể được thực hiện (1) bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang, phức chất hoặc các dẫn xuất khác; (2) bằng phản ứng chọn lọc với chất phản ứng đặc hiệu chất đồng phân lập thể, ví dụ bằng phản ứng oxy hóa hoặc khử nhờ enzym; hoặc (3) bằng sắc ký lỏng hoặc khí-lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ, trên giá thể không đối xứng như silic oxit với phối tử không đối xứng giới hạn hoặc sự có mặt của dung môi không đối xứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ đánh giá được rằng, trường hợp chất đồng phân lập thể mong muốn được chuyển hóa thành một thực thể hóa học khác bằng một trong các quy trình phân tách được mô tả ở trên, cần một bước nữa để giải phóng dạng mong muốn. Theo cách khác, các chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng sử dụng các chất phản ứng, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi có hoạt tính quang học, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối ảnh thành chất khác bằng phép biến đổi không đối xứng.

Đối với các hợp chất nằm trong phạm vi của sáng chế, các quy ước cấu trúc sử dụng trong phần ví dụ là như sau: (a) hóa học lập thể tuyệt đối được xác định bằng cấu trúc; (b) khi được chú thích bằng từ “hoặc”, thì hóa học lập thể chưa được biết nhưng được tách; và (c) khi được chú thích bằng ký hiệu “và” hoặc từ “và”, thì hóa học lập thể là tương đối, nhưng triệt quang.

Cần hiểu rằng, ở đây các tham chiếu đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó bao gồm hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do [hoặc axit, khi thích hợp], hoặc ở dạng muối của nó, ví dụ, ở dạng muối được dụng của nó. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối của hợp chất có công thức (I). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối được dụng của hợp chất có công thức (I). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Nếu hợp chất có công thức (I) có cả nhóm amin kiềm và nhóm axit carboxylic và do đó, có thể ở dạng ion lưỡng tính, cũng được biết là muối nội phân tử. Do đó, theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là ở dạng ion lưỡng tính.

Như được sử dụng ở đây, “được dụng” để chỉ các hợp chất (bao gồm muối), vật liệu, chế phẩm, và dạng liều dùng mà trong phạm vi đánh giá y học thích hợp, là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của đối tượng mà không gây ra độc tính, kích ứng quá mức hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, cụ thể là hợp chất mà nó thích hợp để sử dụng làm dược phẩm. Các muối và solvat (chẳng hạn, hydrat và hydrat của muối) của hợp chất theo sáng chế mà thích hợp để sử dụng trong y học là các loại trong đó đối ion hoặc dung môi liên quan là được dụng. Các muối và solvat có các đối ion không được dụng hoặc dung môi liên quan nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế này, ví dụ, để sử dụng làm các hợp chất trung gian trong điều chế các hợp chất khác theo sáng chế và muối và solvat của chúng.

Các muối được dụng bao gồm, trong số những loại khác, các muối được mô tả trong Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, hoặc các muối được liệt kê trong P H Stahl and C G Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition* Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (xem <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>).

Các muối được dụng này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất, hoặc bằng cách xử lý riêng biệt hợp chất tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của nó lần lượt bằng bazơ hoặc axit thích hợp. Nếu hợp chất bazơ có công thức (I) được tách dưới dạng muối, thì dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm việc xử lý muối bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a cao hơn dạng bazơ tự do của hợp chất. Tương tự, nếu hợp chất bộc lộ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác được tách ở dạng muối, thì dạng axit tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm cả việc xử lý muối bằng axit vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp là axit vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a thấp hơn của dạng axit tự do của hợp chất. Sáng chế

cũng đề cập đến sự chuyển hóa của một muối của hợp chất theo sáng chế này, ví dụ, muối hydroclorua, thành muối khác của hợp chất theo sáng chế này, ví dụ, muối sulfat.

Sẽ được hiểu rằng, nếu hợp chất có công thức (I) chứa hai hoặc nhiều gốc bazơ, thì hệ số tỷ lệ hình thành muối có thể bao gồm 1, 2 hoặc nhiều đương lượng của axit. Các muối như vậy có thể chứa 1, 2 hoặc nhiều đối ion axit, ví dụ, muối dihydroclorua.

Các dạng tỷ lệ và không tỷ lệ của muối được dụng của hợp chất có công thức (I) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, bao gồm cả các muối dưới tỷ lệ, ví dụ, trường hợp các đối ion chứa nhiều hơn một proton axit.

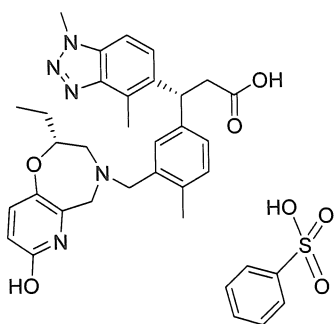
Các muối của hợp chất có công thức (I), chứa nhóm chức amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như việc xử lý bazơ tự do bằng axit. Các muối cộng axit được dụng điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, 4-axetamidobenzoat, axetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat (besylat), benzoat, bisulfat, bitatrat, butyrat, canxi edetat, camphorat, camphorsulfonat (camsylat), caprat (decanoat), caproat (hexanoat), caprylat (octanoat), xinnamat, xitrat, cyclamat, digluconat, 2,5-dihydroxybenzoat, disucxinat, dodexylsulfat (estolat), edetat (etylendiamintetraaxetat), estolat (lauryl sulfat), etan-1,2-disulfonat (edisylat), etansulfonat (esylat), format, fumarat, galactarat (mucat), gentisat (2,5-dihydroxybenzoat), glucoheptonat (gluxeptat), gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glyxerophosphorat, glycolat, hexylresorxinat, hipurat, hydrabamin (*N,N'*-di(dehydroabietyl)-etylendiamin), bromhydric, clohydric, hydroiodua, hydroxynaphtoat, isobutytrat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, metansulfonat (mesylat), metylsulfat, mucat, naphtalen-1,5-disulfonat (napadisylat), naphtalen-2-sulfonat (napsylat), nicotinat, nitrat, oleat, palmitat, *p*-aminobenzensulfonat, *p*-aminosalixyclat, pamoat (embonat), pantothenat, pectinat, persulfat, phenylaxetat, phenyletylbarbiturat, phosphat, polygalacturonat, propionat, *p*-toluensulfonat (tosylat), pyroglutamat, pyruvat, salixylat, sebacat, stearat, subaxetat, sucxinat, sulfamat, sulfat, tannat, tatrat, teoclat (8-clotheophyllinat), thioxyanat, triethiodua, undecanoat, undexylenat, và valerat.

Muối của các hợp chất bậc lộ chứa nhóm chức axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối được dụng như vậy có thể được tạo ra từ bazơ mà nó có cation được dụng. Các muối cộng bazơ được dụng đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhôm, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (TRIS, trometamin), arginin, benetamin (*N*-benzylphenetylamin), benzathin (*N,N'*-dibenzyletylendiamin), *bis*-(2-hydroxyetyl)amin, bismut, canxi, cloprocain, cholin, clemizol (1-*p* clobenzyl-2-pyrolildin-1'-ylmetylbenzimidazol), xyclohexylamin, dibenzyletylendiamin, dietylamín, dietyltriámín, dimetylamin, dimetyletanolamin, dopamin, etanolamin, etylendiamin, L-histidin, sắt, isoquinolin, lepidin, lithi, lysin, magie, meglumin (*N*-metylglucamin), piperazin, piperidin, kali, procain, quinin, quinolin, natri, stronti, *t*-butylamin, và kẽm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà nó là hydrat, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được mô tả đặc trưng bằng giản đồ XRPD cơ bản phù hợp với giản đồ được thể hiện trên FIG. 4. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được đặc trưng bởi có ít nhất 5 đỉnh được lựa chọn từ dữ liệu nhiễu xạ trong bảng 4. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-

methylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại góc 2θ là $15,76^\circ$, $7,86^\circ$, $9,58^\circ$, và $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là $1,5406 \text{ \AA}$.

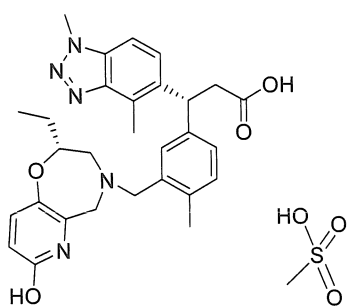
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà nó là muối besylat của nó, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất mà hợp chất này là:



, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được mô tả đặc trưng bằng giản đồ XRPD cơ bản phù hợp với giản đồ được thể hiện trên FIG. 8. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được đặc trưng bởi có ít nhất 5 đỉnh được lựa chọn từ dữ liệu nhiễu xạ trong bảng 5. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-

methylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại góc 2θ là $25,18^\circ$, $22,53^\circ$, $16,66^\circ$, và $7,82^\circ \pm 0,2^\circ$ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là 1,5406 Å.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà hợp chất này là muối mesylat của nó, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà hợp chất này là hydrat của muối mesylat của nó, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất mà hợp chất này là:



, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được mô tả đặc trưng bằng giản đồ XRPD cơ bản theo giản đồ được thể hiện trên FIG. 9. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được đặc trưng bởi có ít nhất 5 đỉnh được lựa chọn từ dữ liệu nhiễu xạ trong bảng 6. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-

((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl-4-methylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại góc 2θ là $19,84^\circ$, $17,25^\circ$, $21,06^\circ$, và $13,45^\circ \pm 0,2^\circ$ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là $1,5406 \text{ \AA}$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” hoặc “hợp chất có công thức (I)” hoặc “(các) hợp chất theo sáng chế” hoặc “(các) hợp chất theo sáng chế này” để chỉ một hoặc nhiều hợp chất theo công thức (I). (Các) hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng bất kỳ, tức là, ở dạng muối hoặc dạng không phải muối (chẳng hạn, ở dạng axit hoặc bazơ tự do, hoặc ở dạng muối, cụ thể là muối được dùng của nó) và dạng vật lý bất kỳ của nó (chẳng hạn, bao gồm các dạng không phải rắn (chẳng hạn, dạng lỏng hoặc nửa rắn), và dạng rắn (chẳng hạn, dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể, dạng đa hình cụ thể), và hỗn hợp của các dạng khác nhau. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, các hydrat được dùng có thể được tạo ra từ các hợp chất kết tinh trong đó các phân tử nước được kết hợp vào trong mạng tinh thể trong quá trình kết tinh. Các hydrat bao gồm hydrat tỷ lệ cũng như chế phẩm chứa lượng nước có thể thay đổi được. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat như vậy.

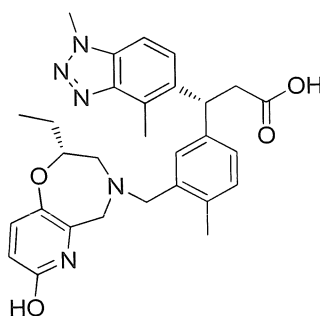
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu thêm rằng, các hợp chất xác định theo sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, bao gồm cả các solvat khác nhau của nó, có thể thể hiện dạng đa hình (tức là, khả năng xuất hiện ở các cấu trúc tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này điển hình được biết là "các dạng đa hình." Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đa hình như vậy. Các dạng đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau ở sự xếp chặt, sự sắp xếp hình học, và các đặc tính mô tả khác của trạng thái rắn kết tinh. Các dạng đa hình vì thế có thể có các đặc tính vật lý khác nhau như hình dạng, tỷ trọng, khả năng biến dạng, độ ổn định, và đặc tính hòa tan. Các dạng đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ IR, và phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận diện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, các dạng đa hình khác nhau có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện phản ứng hoặc các tác nhân phản ứng, được sử dụng trong việc tạo ra hợp chất. Ví dụ, các thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc dung

môi có thể thu được dạng đa hình. Ngoài ra, một dạng đa hình có thể tự chuyển đổi thành dạng đa hình khác trong các điều kiện nhất định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ và hiểu rằng, thiết bị được sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, sự định hướng của các tinh thể bột, và các thông số liên quan khác để thu được giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có thể gây ra sự thay đổi nào đó về hình dạng bên ngoài, cường độ, và vị trí của các đường trong giản đồ nhiễu xạ. Giản đồ nhiễu xạ bột tia X mà “cơ bản phù hợp” với giản đồ trên hình vẽ được cung cấp ở đây là giản đồ XRPD mà sẽ được cân nhắc bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để biểu thị hợp chất có cùng dạng tinh thể như hợp chất mà có giản đồ XRPD trong hình vẽ. Ví dụ, giản đồ XRPD có thể giống với giản đồ trên FIG 1, hoặc khả năng hơn nữa là có thể khác nhau đôi chút. Giản đồ XRPD như vậy có thể không nhất thiết thể hiện mỗi một trong số các đường của các giản đồ nhiễu xạ được trình bày trong đó, và/hoặc có thể thể hiện sự thay đổi chút ít về hình dạng bên ngoài, cường độ, hoặc sự thay đổi vị trí của các đường nêu trên xuất phát từ những sự sai khác về các điều kiện liên quan đến việc thu thập dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có khả năng xác định được liệu một mẫu của hợp chất kết tinh có cùng dạng hoặc có dạng khác với dạng được bộc ở đây hay không bằng cách so sánh các giản đồ XRPD của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể phủ chồng giản đồ XRPD của mẫu dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (dạng tự do) bằng giản đồ XRPD trên FIG. 1, và sử dụng sự tinh thông và kiến thức trong lĩnh vực, dễ dàng xác định được giản đồ XRPD của mẫu cơ bản phù hợp với giản đồ XRPD trên FIG. 1 hay không. Nếu giản đồ XRPD cơ bản phù hợp với FIG. 1, thì dạng mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có cùng dạng với dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (dạng tự do) được mô tả ở đây. Tương tự, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có khả năng xác định được liệu một góc nhiễu xạ xác định (được biểu diễn ở dạng $^{\circ}2\theta$) thu được từ giản đồ XRPD có ở cùng vị trí như giá trị được kể ra hay không. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat

của hợp chất này, trong đó hợp chất có thể được nhận dạng là cùng dạng với dạng tinh thể đã biết của nó, được đặc trưng bởi có ít nhất 5 đỉnh được lựa chọn từ giản đồ nhiễu xạ XRPD của dạng tinh thể đã biết.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của nó, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, hợp chất này là axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic có công thức cấu trúc



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, ở dạng không được hydrat hóa, không được solvat hóa, dạng tinh thể (dạng 1), cũng được đề cập là axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể được tách (dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể gần như tinh khiết (dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được đặc trưng bởi giản đồ XRPD cơ bản phù hợp với giản đồ được thể hiện trên FIG. 1. Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được đặc trưng bởi dữ liệu nhiễu xạ trong bảng 3. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại góc 2θ là $12,38^\circ$, $25,90^\circ$, $19,35^\circ$, và $7,54^\circ \pm 0,2^\circ$ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là 1,5406 Å.

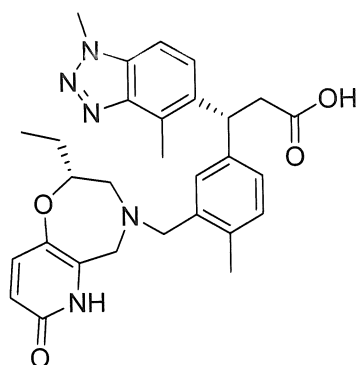
Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I) gần như tinh khiết, hoặc muối, cụ thể là muối được dung của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất gần như tinh khiết, hoặc muối, cụ thể là muối được dung của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, hợp chất này là axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể gần như tinh khiết (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được tách, hoặc muối, cụ thể hoặc muối được dung của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được tách, hoặc muối, cụ thể là muối được dung của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, hợp chất này là axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-

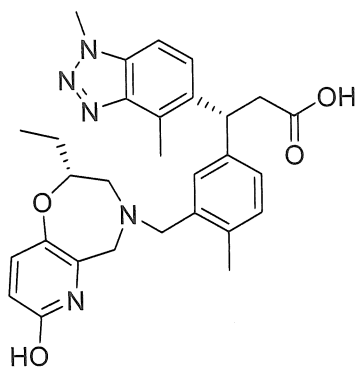
f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể được tách (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, trong một số tình huống nhất định, các chương trình gọi tên hóa học có thể gọi tên hợp chất được mô tả về mặt cấu trúc là chất hồ biến của hợp chất đó. Cần hiểu rằng, tham chiếu bất kỳ về hợp chất được gọi tên hoặc hợp chất được mô tả về mặt cấu trúc được dự định bao hàm tất cả các chất hồ biến của các hợp chất này và hỗn hợp bất kỳ của các chất hồ biến của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) với các chất hồ biến sau:



, cụ thể là, axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic; và



, cụ thể là, axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic.

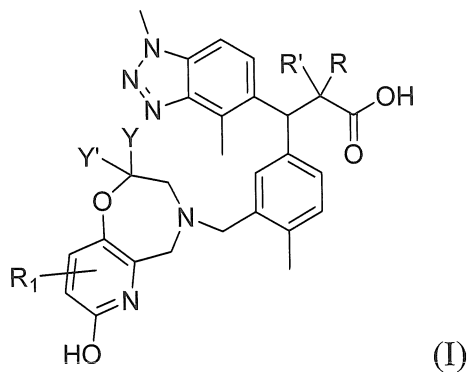
Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất đánh dấu đồng vị, các hợp chất này giống với các hợp chất được kể ra trong công thức (I) và tiếp sau, nhưng trên thực tế, một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thông thường được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của nó bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I và ^{125}I .

Hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của hợp chất này chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của các nguyên tử khác nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế này. Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ, hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{14}C được kết hợp trong đó, là hữu dụng trong các thử nghiệm về phân phối thuốc và/hoặc được chất trong các mô. Các đồng vị được triti hóa, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , được đặc biệt ưu tiên do dễ điều chế và phát hiện. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu dụng trong kỹ thuật chụp cắt lớp phát positron (PET - positron emission tomography), và các chất đồng vị ^{125}I đặc biệt hữu dụng trong kỹ thuật chụp cắt lớp phát photon đơn (SPECT - single photon emission computerized tomography), tất cả đều hữu dụng trong ghi hình ảnh não. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là, ^2H , có thể mang lại các lợi ích điều trị nhất định xuất phát từ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, chu kỳ bán hủy *in vivo* tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và do đó, có thể được ưu tiên hơn trong một số trường hợp. Hợp chất đánh dấu đồng vị có công thức (I) và theo sáng chế này thường có thể

được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ và/hoặc trong phần ví dụ dưới đây, bằng cách thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị có sẵn đối với chất phản ứng không đánh dấu đồng vị.

Các phương án đại diện

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hợp chất này là:



trong đó:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro, -OH, -C₁₋₃alkyl, -CF₃, diflometyl, hoặc halo;

Y là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃; và

Y' là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃;

hoặc Y và Y' cùng nhau tạo ra -C₃₋₇xycloalkyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Tốt hơn, hợp chất theo sáng chế là hợp chất trong đó R là hydro hoặc metyl; R' là hydro hoặc metyl; R₁ là hydro, -OH, -C₁₋₃alkyl, -CF₃, diflometyl, hoặc halo; Y là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃; Y' là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C₃₋₇xycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃; hoặc Y và Y' cùng nhau tạo ra -C₃₋

$_{7x}$ cycloalkyl; và muối của nó, hoặc muối được dung của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, R là hydro hoặc metyl. Theo một phương án cụ thể, R là hydro. Theo phương án khác, R' là metyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, R' là hydro hoặc metyl. Theo một phương án cụ thể, R' là hydro. Theo phương án khác, R là metyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, R và R' độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một phương án cụ thể, cả R và R' đều là hydro. Theo phương án khác, cả R và R' đều là metyl. Theo phương án khác nữa, R là metyl và R' là hydro. Theo phương án khác nữa, R là hydro và R' là metyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, R₁ là hydro, -OH, -C₁₋₃alkyl, -CF₃, diflometyl, hoặc halo. Theo một phương án cụ thể, R₁ là hydro. Theo phương án khác, R₁ là -C₁₋₃alkyl. Theo phương án khác nữa, R₁ là halo. Theo một phương án khác, R₁ là metyl. Theo phương án khác nữa, R₁ là flo.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, Y là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C_{3-7x}cycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃. Theo một phương án, Y là -C₁₋₅alkyl, -C_{3-5x}cycloalkyl hoặc -CF₃. Theo phương án cụ thể khác, Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃. Theo phương án cụ thể khác nữa, Y là metyl, etyl hoặc isopropyl. Theo phương án khác, Y là metyl. Theo phương án khác nữa, Y là etyl. Theo phương án khác, Y là isopropyl. Theo phương án khác nữa, Y là -CF₃.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế này, Y' là hydro, -C₁₋₅alkyl, -C_{3-7x}cycloalkyl, -CF₃, -CHF₂, hoặc -CH₂CF₃. Theo một phương án, Y' là hydro hoặc -C₁₋₅alkyl. Theo phương án khác, Y' là hydro, metyl hoặc etyl. Theo phương án khác nữa, Y' là metyl hoặc etyl. Theo phương án khác, Y' là metyl. Theo phương án khác nữa, Y' là etyl. Theo phương án cụ thể khác, Y' là hydro.

Tốt hơn, khi Y là metyl, etyl, isopropyl hoặc -CF₃, Y' là hydro hoặc metyl. Theo một phương án, Y là metyl, etyl, isopropyl hoặc -CF₃, và Y' là hydro. Theo phương án khác, Y là metyl, etyl, isopropyl hoặc -CF₃, và Y' là metyl. Theo một phương án cụ thể,

Y là metyl và Y' là hydro. Theo phương án cụ thể khác, Y là etyl và Y' là hydro. Theo phương án cụ thể khác nữa, Y là isopropyl và Y' là hydro. Theo phương án cụ thể khác nữa, Y là $-\text{CF}_3$ và Y' là hydro. Theo phương án cụ thể khác nữa, Y là metyl và Y' là metyl.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, R là hydro, R' là hydro, R_1 là hydro, Y là etyl và Y' là hydro.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R_1 là hydro, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc halo;

Y là $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{3-5}\text{xycloalkyl}$ hoặc $-\text{CF}_3$; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R_1 là hydro, $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc halo;

Y là $-\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{3-5}\text{xycloalkyl}$ hoặc $-\text{CF}_3$; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro, metyl hoặc flo;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro, metyl hoặc flo;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro hoặc metyl;

R' là hydro hoặc metyl;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl, isopropyl, hoặc -CF₃; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là metyl, etyl hoặc isopropyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là metyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R_1 là hydro;

Y là metyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R_1 là hydro;

Y là metyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R_1 là hydro;

Y là etyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là etyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là etyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là etyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là isopropyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là metyl;

R' là metyl

R₁ là hydro;

Y là isopropyl; và

Y' là metyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là isopropyl; và

Y' là hydro;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là như sau:

R là hydro;

R' là hydro;

R₁ là hydro;

Y là isopropyl; và

Y' là methyl;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Cần hiểu rằng, sáng chế bao hàm tất cả mọi sự kết hợp của các phương án và các nhóm cụ thể được mô tả ở trên trong bản mô tả này.

Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflomethyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-8-fluoro-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic;

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic;

Axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic;

Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7'-hydroxy-3'*H*-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4'(5'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic; và

Axit (R)-3-(3-(((R)-2-(*tert*-butyl)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic;

hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Vì hợp chất theo sáng chế này được dự định để sử dụng trong dược phẩm, nên dễ dàng hiểu rằng, mỗi một hợp chất này được cung cấp ở dạng gần như tinh khiết, ví dụ, tinh khiết ít nhất 60%, tốt hơn nữa là tinh khiết ít nhất 75% và tốt hơn là ít nhất 85%, tốt nhất là tinh khiết ít nhất 98% (% là trên cơ sở trọng lượng trên trọng lượng). Chế phẩm không tinh khiết của các hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được sử dụng trong dược phẩm.

Điều chế hợp chất

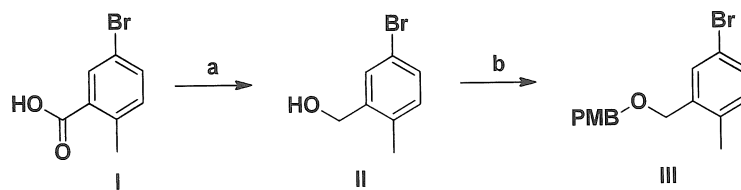
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, nếu phân tử thể được mô tả ở đây không tương thích với các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây, thì phân tử thể có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà nhóm bảo vệ này ổn định trong các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại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

Quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức chung (I) và các dẫn xuất và muối được dụng của nó có thể được thực hiện như được phác họa dưới đây trong các sơ đồ từ A đến F. Trong phần mô tả dưới đây, các nhóm như được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức (I) trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Các thuật ngữ viết tắt là như được xác định trong phần ví dụ. Vật liệu khởi đầu có sẵn trên thị trường hoặc được tạo ra từ vật liệu khởi đầu có sẵn trên thị trường sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất I và II có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu khoa học chuyên ngành. Trong sơ đồ A, hợp chất I có thể được phản ứng với sự có mặt của chất khử, như boran-tetrahydrofuran, boran-dimetylsulfua, hoặc lithi nhôm hydrua để thu được hợp chất II, hợp chất này, khi xử lý bằng bazơ, như natri hydrua, tiếp sau bằng cách alkyl hóa bằng *p*-metoxybenzyl clorua tạo ra hợp chất trung gian III.

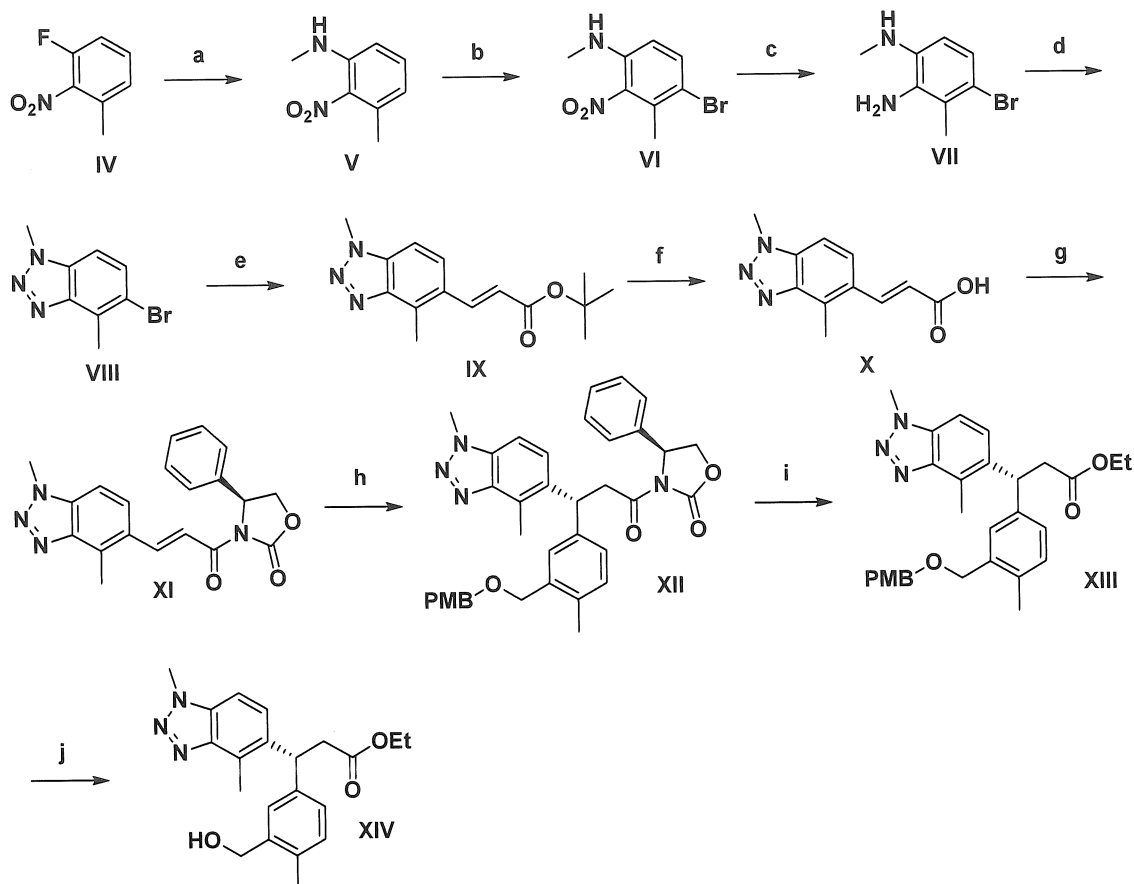
Sơ đồ A



Các điều kiện: a) $\text{BH}_3\text{-DMS}$; b) NaH , PMB-Cl .

Sơ đồ B minh họa con đường để tổng hợp hợp chất có công thức XIV. Hợp chất IV có thể được chuyển hóa thành hợp chất V sử dụng metyl amin trong dung môi proton phân cực. Hợp chất V có thể được brom hóa với sự có mặt của *N*-bromosuccinimide để tạo ra hợp chất VI. Hợp chất VI có thể được xử lý bằng chất khử, như sắt với sự có mặt của axit, như axit clohydric, để tạo ra hợp chất có công thức VII, hợp chất này sau đó có thể được xử lý bằng *tert*-butyl nitrit và axit tetraflo boric, trong dung môi phân cực không proton để tạo ra hợp chất VIII. Hợp chất VIII có thể được xử lý bằng acrylat, như metyl acrylat, etyl acrylat hoặc *tert*-butyl acrylat, với sự có mặt của nguồn paladi, như paladi axetat, kết hợp với phối tử phosphin, như triphenylphosphin hoặc tri-*o*-tolylphosphin, để tạo ra hợp chất IX. Hợp chất IX có thể được xử lý bằng bazơ, như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit, hoặc axit, như axit trifloaxetic, để tạo ra hợp chất X. Xử lý hợp chất X bằng pivaloyl clorua với sự có mặt của bazơ, như trietylamin hoặc diisopropylamin, trong dung môi phân cực không proton ở nhiệt độ giảm, tiếp theo bằng cách bổ sung lithi clorua và (*S*)-4-phenyloxazolidin-2-on để tạo ra hợp chất XI. Hợp chất XI có thể được chuyển hóa thành hợp chất XII bằng cách tạo ra chất phản ứng Grignard của hợp chất III, sử dụng chất phản ứng magie kim loại, reike kim loại hoặc chất phản ứng turbo (phức isopropylmagie clorua lithi clorua), với việc làm sạch bằng kim loại ở dạng iot, dibromoetan, metyl iodua hoặc diisobutyl nhôm hydrua, trong khi đó chất phản ứng Grignard tạo ra sau đó có thể được sử dụng với sự có mặt của nguồn đồng, như đồng bromua, đồng iodua, hoặc đồng xyanua để tạo ra hợp chất XII. Hợp chất XII có thể được chuyển hóa thành hợp chất XIII sử dụng magie bromua trong dung môi proton phân cực, như etanol hoặc metanol, và hợp chất XIII sau đó có thể được loại bỏ bảo vệ trong điều kiện oxy hóa thành hợp chất XIV sử dụng DDQ trong dung môi phân cực không proton.

Sơ đồ B

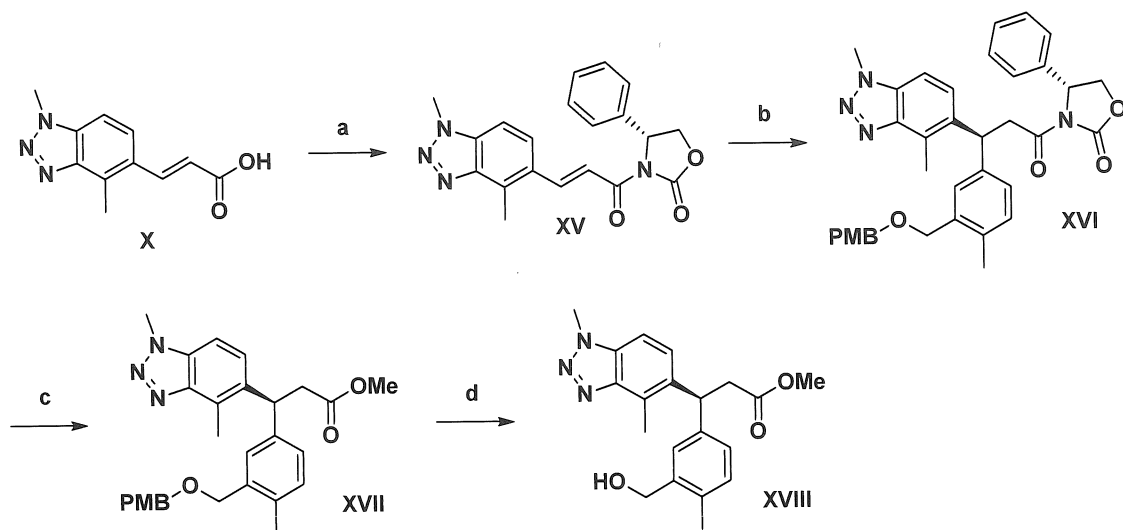


Các điều kiện: a) MeNH₂, EtOH; b) NBS; c) Fe, HCl; d) t-BuONO, HF-BF₃; e) t-Bu-acrylat, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃; f) TFA; g) THF, PivCl, TEA, -25°C; 2. LiCl, (S)-4-phenyloxazolidin-2-on; h) 1. THF, Mg, III; 2. CuBr-DMS, -40 đến -30°C; i) EtOH, MgBr; j) DCM, DDQ.

Sơ đồ C minh họa con đường để tổng hợp hợp chất có công thức XVIII. Hợp chất X có thể được chuyển hóa thành hợp chất XV sử dụng pivaloyl clorua với sự có mặt của bazơ, như triethylamin hoặc diisopropylamin, trong dung môi phân cực không proton ở nhiệt độ giảm, tiếp theo bằng cách bổ sung lithi clorua và (R)-4-phenyloxazolidin-2-on. Hợp chất XV có thể được chuyển hóa thành hợp chất XVI bằng cách tạo ra chất phản ứng Grignard của hợp chất III, sử dụng chất phản ứng magie kim loại, reike kim loại hoặc chất phản ứng turbo, với việc làm sạch kim loại ở dạng iot, dibromoetan, metyl iodua hoặc diisobutyl nhôm hydrua, trong khi đó chất phản ứng Grignard tạo ra sau đó có thể được sử dụng với sự có mặt của nguồn đồng, như đồng bromua, đồng iodua, hoặc đồng xyanua để tạo ra hợp chất XVI. Hợp chất XVI có thể được chuyển hóa thành hợp chất XVII sử dụng magie bromua trong dung môi proton phân cực, như etanol hoặc

metanol, và hợp chất XVII sau đó có thể được loại bỏ bảo vệ trong điều kiện oxy hóa thành hợp chất XVIII sử dụng DDQ trong dung môi phân cực không proton.

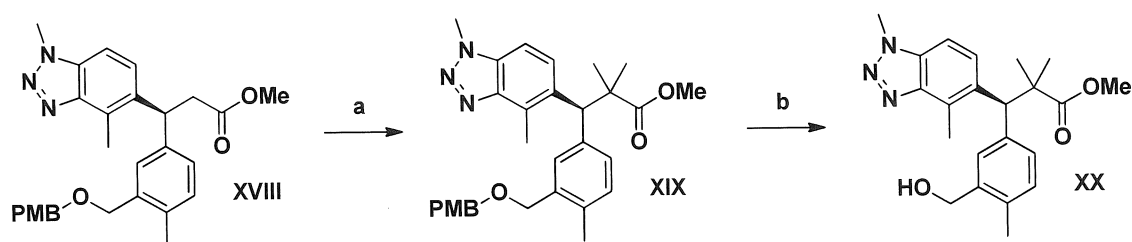
Sơ đồ C



Các điều kiện: a) 1. THF, PivCl, TEA, -25°C ; 2. LiCl, (R)-4-phenyloxazolidin-2-on; b) 1. THF, Mg, A3; 2. CuBr-DMS, -40 đến -30°C ; c) MeOH, MgBr; d) DCM, DDQ.

Sơ đồ D minh họa con đường để tổng hợp hợp chất có công thức XX. Hợp chất XVIII có thể được chuyển hóa thành hợp chất XIX sử dụng bazơ mạnh, như lithi bis(trimetylsilyl)amit hoặc natri bis(trimetylsilyl)amit, với sự có mặt của metyl iodua, trong dung môi phân cực không proton, sau đó hợp chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất XX trong điều kiện oxy hóa sử dụng DDQ trong dung môi phân cực không proton.

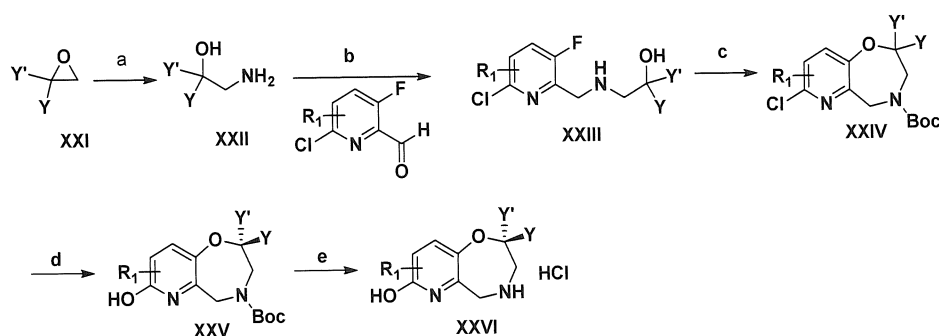
Sơ đồ D



Các điều kiện: a) 1. THF, NaHMDS, MeI, RT; 2. NaHMDS, MeI, 5°C ; b) DCM, H_2O , DDQ.

Trong sơ đồ E, các hợp chất XXI và XXII có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu khoa học chuyên ngành. Hợp chất XXI có thể được xử lý bằng nguồn amin, như amoniac, trong dung môi proton phân cực, như metanol hoặc etanol, để thu được hợp chất có công thức XXII, trong đó Y được xác định ở trên. Hợp chất XXII có thể được xử lý bằng pyridyl carboxaldehyt được thể thích hợp, sử dụng chất khử như natri borohydrua, natri xyanoborohydrua hoặc natri triaxetoxyborohydrua trong dung môi phân cực không proton để thu được hợp chất XXIII, trong đó R' như được xác định ở trên. Theo cách khác, hợp chất XXII có thể được chuyển hóa thành hợp chất XXIII bằng cách xử lý bằng pyridyl carboxaldehyt, sử dụng chất khử như natri borohydrua với sự có mặt của chất làm khô, như các rây phân tử hoặc magie sulfat trong dung môi proton phân cực. Hợp chất XXIII có thể được đóng vòng thành hợp chất XXIV khi gia nhiệt trong dung môi phân cực không proton, với sự có mặt của bazơ mạnh, như kali *t*-butoxit, tiếp theo bằng cách bổ sung boc-anhydrit. Trong trường hợp mỗi một Y không giống nhau, thì hợp chất XXIV có thể được chuyển hóa thành hợp chất XXV bằng cách tiến hành sắc ký không đối xứng, tiếp theo bằng cách thế nhóm hydroxyl sử dụng chất xúc tác paladi, như bis(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), với sự có mặt của phối tử, như bippyphos, XPhos, hoặc tBuXPhos, và nguồn hydroxit, như kali hydroxit hoặc xesi hydroxit. Hợp chất XXV có thể được loại bỏ bảo vệ thành hợp chất XXVI trong các điều kiện axit, sử dụng axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi không phân cực.

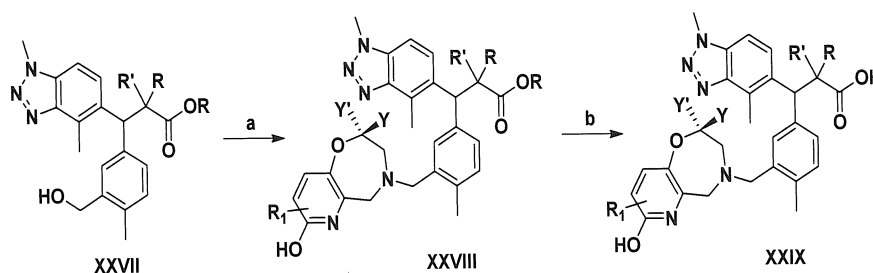
Sơ đồ E



Các điều kiện: a) NH_3 , MeOH; b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF hoặc MeOH, MgSO_4 , NaBH_4 ; c) 1. KOtBu , DMSO, 100°C ; 2. Boc_2O ; d) 1. Sắc ký không đối xứng; 2. CsOH , $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Bippyphos, 90°C ; e) HCl /dioxan.

Sơ đồ F minh họa con đường để tổng hợp hợp chất có công thức XXIX, trong đó Y, R và R' được xác định ở trên. Hợp chất XXVII có thể được chuyển hóa thành hợp chất XXVIII bằng cách xử lý bằng nguồn clo hóa, như thionyl clorua, với sự có mặt của dung môi phân cực không proton, tiếp theo bằng cách alkyl hóa bằng XXVI, với sự có mặt của bazơ, như triethylamin hoặc diisopropylamin, trong dung môi phân cực không proton ở nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức XXIX có thể được điều chế từ hợp chất XXVIII theo nhiều điều kiện thủy phân, tùy thuộc vào bản chất của R. Ví dụ, nếu R là H, các điều kiện thủy phân được thực hiện bằng bazơ, như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit, trong dung môi proton phân cực, như metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ cao. Ngược lại, nếu R là Me, các điều kiện thủy phân được thực hiện trong dung môi không phân cực điểm sôi cao, như dioxan, sử dụng bazơ, như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit ở nhiệt độ cao hoặc trong hỗn hợp các dung môi proton phân cực, như metanol và nước trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Sơ đồ F



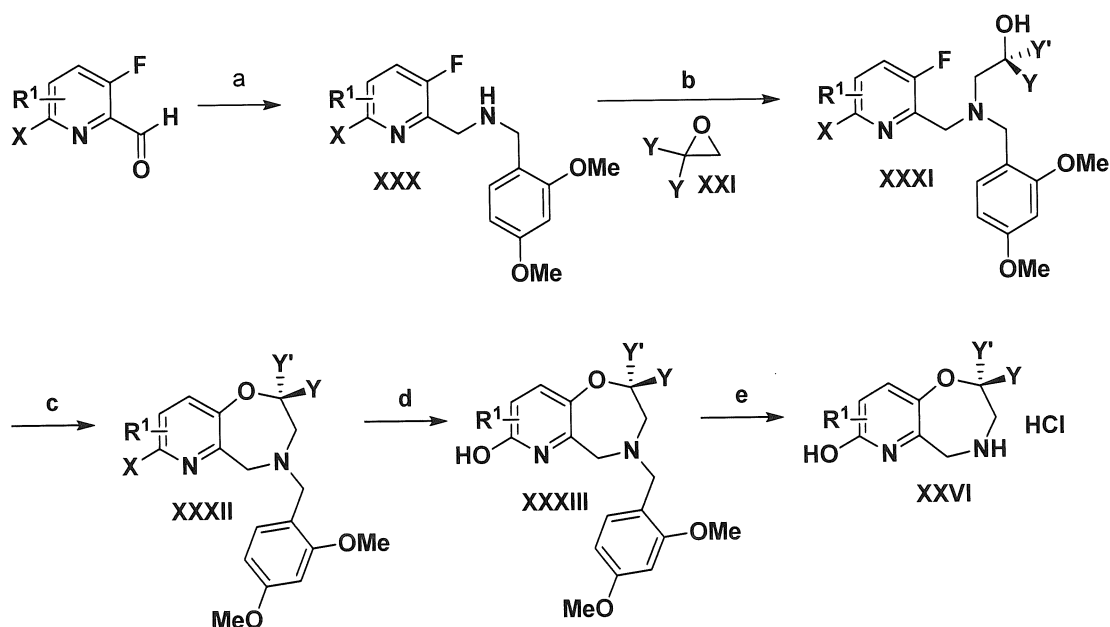
Các điều kiện: a) 1. DCM, $\text{S}(\text{O})\text{Cl}_2$; 2. MeCN, XXVI, DIEA, 55°C ; b) ROH, dung dịch nước NaOH, 55°C (R = H) hoặc dioxan, 5N NaOH, 100°C (R = Me) hoặc MeOH, H_2O , LiOH, 120°C .

Sơ đồ G

Trong sơ đồ G, pyridyl carboxaldehyt có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Pyridyl carboxaldehyt có thể được xử lý bằng nguồn amin để dùng làm nhóm bảo vệ, 2-metoxi benzyl amin, 2,4-dimetoxi benzyl amin, hoặc tương tự, trong dung môi phân cực không proton, như diclometan, sử dụng chất khử như natri borohydrua, natri xyanoborohydrua hoặc natri triaxetoxiborohydrua, để thu được hợp chất có công thức XXX, trong đó X là halogen như clo hoặc brom và R₁ được xác định ở trên. Hợp chất XXX có thể được xử lý bằng epoxit XXI, trong đó Y được xác định ở trên, trong dung môi proton phân cực, như metanol, để thu được hợp chất XXXI. Hợp chất XXXI có thể được đóng vòng thành hợp chất XXXII khi gia nhiệt trong dung môi phân cực không proton, với sự có mặt của bazơ mạnh, như kali *t*-butoxit, natri hydrua, hoặc tương tự. Hợp chất XXXII có thể được xử lý bằng nguồn hydroxit, như kali hydroxit hoặc xesi hydroxit, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như bis(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và phối tử, như bippyphos, XPhos, hoặc ^tBuXPhos, để thu được hợp chất XXXIII. Hợp chất XXXIII có thể được loại bỏ bảo vệ thành hợp chất XXVI trong các điều kiện axit, sử dụng axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi không phân cực.

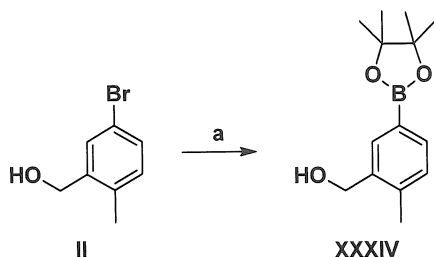
Sơ đồ G



Các điều kiện: a) NaBH(OAc)₃, DCM, HOAc; b) XXI, MeOH, 40°C; c) NaH, DMF; d) Pd₂(dba)₃, ^tBuXPhos, KOH, dioxan, H₂O, 100°C; e) 1. TFA, 80°C; 2. HCl, dioxan.

Trong sơ đồ H, hợp chất II có thể được phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan), với sự có mặt của chất xúc tác paladi, như sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ và bazơ, như kali axetat, để thu được hợp chất có công thức XXIV.

Sơ đồ H



Các điều kiện: a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, KOAc, dioxan.

Hoạt tính sinh học

Như đã thông báo ở trên, hợp chất theo công thức I là các chất hoạt hóa Nrf2, hữu dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2. Theo khía cạnh khác, bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2 là bệnh hoặc rối loạn ở người thể hiện các thành phần kích ứng oxy hóa như các rối loạn về hô hấp và không thuộc hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tống máu bảo tồn, suy tim với phân suất tống máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, SCD, lão hóa sớm và CRS, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiến triển, bệnh não do

chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virut, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao.

Hoạt tính sinh học của hợp chất theo công thức I có thể được xác định sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để xác định hoạt tính của hợp chất ứng viên làm chất hoạt hóa Nrf2, cũng như các mẫu mô và *in vivo*.

Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I) được chứng minh bằng các thử nghiệm sau.

Thử nghiệm BEAS-2B NQO1 MTT

NAD(P)H:quinon oxidoreductaza 1 (NQO1), cũng được gọi là DT diaphoraza, là enzym chứa homodime FAD mà nó xúc tác cho các phản ứng khử hai điện tử phụ thuộc NAD(P)H bắt buộc của các quinon và bảo vệ các tế bào chống lại các tác dụng độc hại và tân sinh của các gốc tự do và các loại oxy phản ứng xuất phát từ các phản ứng khử một điện tử. Sự phiên mã của NQO1 được điều chỉnh chính xác bằng Nrf2, và do đó, hoạt tính NQO1 là chất chỉ thị thích hợp cho sự hoạt hóa Nrf2. Vào ngày thứ nhất, các tế bào BEAS-2B đông lạnh (ATCC) được làm tan đông trong chậu nước, được đếm và tái tạo huyền phù ở nồng độ 250000 tế bào/mL. 50 microlit tế bào được cấy lên các đĩa 384 giếng màu đen có đáy trong suốt. Đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ qua đêm. Vào ngày thứ hai, các đĩa được ly tâm và 50nL hợp chất hoặc đối chứng được bổ sung vào các tế bào. Sau đó, các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong 48 giờ. Vào ngày thứ tư, môi trường được hút ra khỏi đĩa và các sản phẩm phân giải tế bào thô được tạo ra bằng cách bổ sung 13µL dung dịch đệm phân giải 1X Cell Signalling Technologies với 1 viên nén ức chế Proteaza không chứa EDTA loại mini, đầy đủ

(Roche) cho mỗi 10mL dung dịch phân giải. Sau khi các đĩa dịch phân giải được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hai microlit sản phẩm phân giải được lấy ra để sử dụng trong thử nghiệm Glo chuẩn độ tế bào (Cell Titer Glo) (Promega) và dung dịch hỗn hợp MTT được điều chế (Prochaska et. al. 1998) để đo hoạt tính NQO1. 50 microlit dung dịch hỗn hợp MTT được bổ sung vào mỗi giếng, đĩa được ly tâm, và được phân tích trên thiết bị đọc đĩa Envision (Perkin Elmer) sử dụng nhãn hệ số hấp thụ 570nm trong 30 phút. Sự hình thành sản phẩm được xác định theo phương thức động lực và pEC₅₀ của sự cảm ứng hoạt tính đặc hiệu NQO1 được tính toán bằng cách lập biểu đồ sự thay đổi về hệ số hấp thụ (Delta OD/phút) so với biểu đồ về nồng độ hợp chất tiếp theo bằng cách điều chỉnh khớp 3 tham số.

Tất cả các ví dụ được mô tả ở đây đều có hoạt tính trong thử nghiệm tế bào BEAS-2B trừ khi được lưu ý theo cách khác (xem trong bảng 1). EC₅₀ <1nM (+++++), EC₅₀ 1nM-10nM (++++), EC₅₀ 10nM-100nM (+++), EC₅₀ 100nM-1μM (++) , EC₅₀ 1μM-10μM (+).

Bảng 1

Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀	Ví dụ	EC ₅₀
1	+++	11	++	21	+++
2	++	12	+	22	++++
3	++++	13	+++++	23	+++
4	+++	14	++++	24	+++
5	+++	15	+++++	25	+++
6	+++	16	++++	26	++
7	++	17	++++	27	+++
8	+++	18	++++	28	+
9	++	19	+++++	29	+++
10	+++	20	+	30	+++

Thử nghiệm về sự hoạt hóa PXR ở người

Hoạt tính hoạt hóa vận chuyển của các phối tử PXR được xác định ở mẻ dòng ung thư biểu mô tế bào gan ở người (HepG2) được gây nhiễm tạm thời sử dụng FuGENE™ với các vector biểu hiện chứa PXR người độ dài đầy đủ và vùng khởi động CYP3A4 người khởi phát sự biểu hiện luciferaza. Sau khi chuyển nhiễm, tế bào được làm đông lạnh cho tới khi cần thử nghiệm.

Vào ngày thử nghiệm, tế bào được thu hồi, được đếm trên dụng cụ CEDEX, sau đó được tái tạo huyền phù tới mật độ 50000 tế bào/mL trong DMEM-F12 không chứa đỏ phenol có bổ sung FBS được xử lý bằng 10% than gỗ/dextran. Sau đó, 20µl huyền phù tế bào được phân phối vào mỗi giếng của các đĩa Nunc 384 giếng màu trắng, chứa 0,1mL hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Tế bào được ủ trong 24 giờ với sự có mặt của hợp chất, sau thời gian này, 10mL cơ chất luciferaza Steady-Lite™ được bổ sung vào mỗi giếng. Hoạt tính luciferaza được định lượng bằng phép đo trên thiết bị ghi hình ảnh Pherastar™ và hoạt tính được biểu diễn ở dạng phần trăm cảm ứng tối đa khi so sánh với sự cảm ứng bằng 10µM rifampicin.

Nghiên cứu PK ở khỉ

Tất cả các nghiên cứu được tiến hành sau khi xem xét bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật thể chế GSK (GSK Institutional Animal Care and Use Committee) và phù hợp với chính sách của GSK về chăm sóc, phúc lợi, và điều trị cho động vật thí nghiệm (Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals). Việc kiểm tra sức khỏe trước khi nghiên cứu bao gồm thăm khám thể chất và công thức máu đầy đủ được tiến hành trên các động vật trước khi sử dụng trong nghiên cứu. Một ống thông được đặt tạm thời ở tĩnh mạch đầu hoặc tĩnh mạch hiển để thu thập mẫu vào ngày nghiên cứu. Động vật được cho nhịn ăn qua đêm trước khi định liều; thức ăn được cung cấp sau khi mẫu máu 4 giờ thu thập. Các nghiên cứu được động học dung dịch theo đường tĩnh mạch và đường uống được thực hiện sử dụng thiết kế không cắt ngang; tổng cộng 4 khỉ đuôi dài đực được sử dụng, hai con cho mỗi đường dùng.

Các hợp chất sử dụng trong nghiên cứu này là hợp chất của ví dụ 1 ở đây và hợp chất A (hợp chất của ví dụ 1 trong tài liệu WO 2018/109646).

Liều lượng để dùng theo đường tĩnh mạch được điều chế ở dạng hợp gồm tới 5 hợp chất thử nghiệm trong 20% Cavitron™ và 5% DMSO. Chế phẩm phối chế liều theo đường tĩnh mạch được lọc qua bộ lọc polytetrafluetylen (PTFE) cỡ 0,22 micron trước khi dùng. Liều lượng để dùng dung dịch theo đường uống được điều chế ở dạng hợp gồm tới 5 hợp chất trong 6% Cavitron™ và 5% DMSO và được lọc qua bộ lọc VWR PTFE cỡ 0,22 micron trước khi dùng.

Mỗi một động vật tiếp nhận liều lượng danh định 1 mg/kg/hợp chất (4 mL/kg thể tích liều lượng) ở dạng dung dịch truyền tĩnh mạch 60 phút hoặc ở dạng dùng theo ống thông đặt qua miệng. Các mẫu máu (xấp xỉ 0,25 mL mỗi mẫu) được tập hợp từ tĩnh mạch đầu hoặc tĩnh mạch hiển. Các mẫu máu từ động vật tiếp nhận liều dùng theo đường tĩnh mạch được tập hợp trước khi định liều và tại các thời gian đích 15, 30, 45, 60 (trước khi kết thúc truyền), 62, 65, 75, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 600, và 1440 phút sau khi khởi đầu truyền tĩnh mạch. Đối với các động vật tiếp nhận liều dùng theo đường uống, các mẫu máu được tập hợp trước khi định liều và tại các thời gian đích 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 600, và 1440 phút sau khi đặt ống thông qua miệng. Huyết

trung được tách ra khỏi máu bằng cách ly tâm và phần phân ước 30 μ L được chuyển sang ống không chứa heparin, được làm lạnh nhanh trên cacbon dioxit rắn và được bảo quản ở nhiệt độ xấp xỉ -80° C cho tới khi được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối kép (LC/MS/MS) đối với nồng độ hợp chất thử nghiệm.

Nghiên cứu PK của chuột

Tất cả các nghiên cứu được tiến hành sau khi xem xét bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật thể chế GSK (GSK Institutional Animal Care and Use Committee) và phù hợp với chính sách của GSK về chăm sóc, phúc lợi, và điều trị cho động vật thí nghiệm (Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals). Nghiên cứu về dược động học của huyền phù uống được thực hiện vào ngày nghiên cứu duy nhất; tổng cộng 3 chuột CD1 đực được sử dụng.

Các hợp chất sử dụng trong nghiên cứu này là hợp chất của ví dụ 1 ở đây và hợp chất A (hợp chất của ví dụ 1 trong tài liệu WO 2018/109646).

Liều lượng huyền phù uống được điều chế trong 1% methylxenluloza nước. Mỗi một động vật tiếp nhận liều lượng danh định 30 mg/kg (10 mL/kg thể tích liều lượng) ở dạng dùng theo ống thông đặt qua miệng. Các mẫu máu (xấp xỉ 0,025mL mỗi mẫu) được tập hợp từ tĩnh mạch đuôi. Các mẫu máu được tập hợp trước khi định liều và tại các thời gian đích 15, 30, 60, 120, 240, 480, và 1440 phút sau khi dùng theo ống thông qua miệng. Phần phân ước 25 μ L được bổ sung vào ống không có heparin chứa 25 μ L nước và được làm lạnh nhanh trên cacbon dioxit rắn và được bảo quản ở nhiệt độ xấp xỉ -80°C cho tới khi được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối kép (LC/MS/MS) đối với nồng độ hợp chất thử nghiệm.

Nghiên cứu PK ở chuột

Tất cả các nghiên cứu được tiến hành sau khi xem xét bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật thể chế GSK (GSK Institutional Animal Care and Use Committee) và phù hợp với chính sách của GSK về chăm sóc, phúc lợi, và điều trị cho động vật thí nghiệm (Care, Welfare and Treatment of Laboratory Animals). Nghiên cứu này được tiến hành với thiết kế cắt ngang trên hai ngày nghiên cứu với thời gian phục hồi một

ngày giữa mỗi ngày nghiên cứu. Ít nhất ba ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu, ba chuột tiếp nhận tĩnh mạch đuôi, động mạch đuôi ghép bằng phẫu thuật và các ống thông đặt da dày để truyền các phân tử thử nghiệm, lấy mẫu máu, và dùng liều lượng qua đường miệng theo cách riêng biệt. Các dung dịch liều lượng được lọc trước khi dùng và liều lượng thực tế được dùng cho động vật được định lượng. Tất cả các thông số được động học được tính toán dựa vào liều lượng thực tế được dùng cho mỗi một động vật. Nước tiểu được tập hợp từ 0 đến 24 giờ sau khi dùng theo đường tĩnh mạch từ mỗi một động vật để xác định độ thanh thải thận.

Các hợp chất sử dụng trong nghiên cứu này là hợp chất của ví dụ 1 ở đây và hợp chất A (hợp chất của ví dụ 1 trong tài liệu WO 2018/109646).

Liều lượng để dùng theo đường tĩnh mạch được điều chế trong 20% Cavitron™ và 5% DMSO. Chế phẩm phối chế liều theo đường tĩnh mạch được lọc qua bộ lọc polytetrafluetylen (PTFE) cỡ 0,22 micron trước khi dùng. Liều lượng để dùng dung dịch theo đường uống được điều chế trong 6% Cavitron™ và 5% DMSO và được lọc qua bộ lọc VWR PTFE cỡ 0,22 micron trước khi dùng.

Mỗi một động vật tiếp nhận liều lượng danh định 1 mg/kg (4 mL/kg thể tích liều lượng) ở dạng truyền tĩnh mạch 30 phút vào ngày nghiên cứu thứ nhất. Vào ngày nghiên cứu thứ hai, mỗi một động vật tiếp nhận liều lượng danh định 2mg/kg (16mL/kg thể tích liều lượng) ở dạng theo đường ống thông đặt qua miệng. Các mẫu máu (xấp xỉ 0,11mL mỗi mẫu) được tập hợp từ ống thông động mạch đuôi. Các mẫu máu từ động vật mà tiếp nhận liều dùng theo đường tĩnh mạch được tập hợp trước khi định liều và tại các thời gian đích 5, 15, 29, (trước khi kết thúc truyền), 32, 35, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 960, 1200, và 1440 phút sau khi khởi đầu truyền tĩnh mạch. Đối với động vật mà tiếp nhận liều lượng theo đường uống, các mẫu máu được tập hợp trước khi định liều và tại các thời gian đích 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 960, 1200, và 1440 phút sau khi đặt ống thông qua miệng. Huyết tương được tách ra khỏi máu bằng cách ly tâm và phần phân ước 30μL được chuyển sang ống không có heparin, được làm lạnh nhanh trên cacbon dioxit rắn và được bảo quản ở nhiệt độ xấp xỉ -80°C cho tới khi được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối kép (LC/MS/MS) đối với nồng độ hợp chất thử nghiệm.

Các thông số được động học trong tất cả các nghiên cứu được động học *in vivo* được tính toán sử dụng các phương pháp không chia ngăn với phần mềm Phoenix WinNonlin phiên bản 6.1.0 hoặc 8.1.0. Tất cả các thông số được tính toán sử dụng thời gian lấy mẫu máu thực tế và liều lượng thực tế đối với mỗi một động vật. Diện tích dưới đường cong ngoại suy (AUC_{0-inf}) được xác định sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính không trọng số của ít nhất ba nồng độ biến nạp logarit được đánh giá trực quan ở trên phần tuyến tính của độ chênh loại trừ cuối cùng. Độ sinh khả dụng của dung dịch uống được tính toán theo cách không cắt ngang sử dụng liều dùng trung bình theo đường tĩnh mạch và các giá trị AUC_{0-inf} từ hai động vật được định liều theo đường tĩnh mạch trong nghiên cứu được động học ở khi và theo cách cắt ngang trong nghiên cứu được động học ở chuột.

Nghiên cứu về sự gắn kết protein huyết tương của chuột

Dung dịch gốc chứa hợp chất của ví dụ 1, ở đây, và hợp chất A (hợp chất của ví dụ 1 trong tài liệu WO 2018/109646), được điều chế trong dimethyl sulfoxit (DMSO) ở nồng độ 1mg/mL. Các hỗn hợp ủ được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch gốc vào huyết tương chuột có heparin tới nồng độ 2000ng/mL. Nồng độ cuối của DMSO là 0,2%. Huyết tương làm tan đông được ly tâm để loại bỏ mảnh vụn bất kỳ. Nếu cần thiết, độ pH của mẫu huyết tương được điều chỉnh tới xấp xỉ 7,5 bằng dung dịch nước axit phosphoric 1% trước khi sử dụng. Các hỗn hợp ủ được điều chế. Ba phần phân ước 10 μ L của mỗi một hỗn hợp ủ được tập hợp và được phân tích để kiểm tra nồng độ hợp chất cuối cùng. Bốn phần phân ước của mỗi một hỗn hợp ủ được đặt vào trong các ống siêu ly tâm polyalome riêng biệt. Các hỗn hợp ủ được ly tâm trong rôto Beckman Type 42.2 Ti ở tốc độ 42.000 vòng/phút (214.361 x g) ở nhiệt độ 37°C trong 3 giờ với sự gia tốc và giảm tốc tối đa. Sau khi ly tâm, một phần phân ước 50 μ L được tập hợp từ lớp trên cùng của lớp nổi trên bề mặt từ ba ống. Lượng trong ống còn lại được trộn kết hợp cho tới khi đồng nhất, và ba phần phân ước 10 μ L được tập hợp để xác định sự thu hồi hợp chất từ các ống ly tâm. Các mẫu được làm lạnh nhanh trên cacbon dioxit khô và được bảo quản ở nhiệt độ xấp xỉ -80°C cho tới khi được phân tích bằng sắc ký lỏng/phổ khối kép (LC/MS/MS) đối với nồng độ hợp chất thử nghiệm. Sự thu hồi toàn bộ hợp chất từ các ống siêu ly tâm được tính toán bằng công thức sau:

$$\text{Thu hồi} = \frac{C_{\text{plas}}}{C_{\text{init}}} * 100$$

trong đó, C_{plas} là nồng độ hợp chất trong huyết tương hỗn hợp sau ly tâm và C_{init} là nồng độ hợp chất ban đầu trung bình (trước khi ly tâm).

Tỷ lệ % không gắn kết (F_u) bởi siêu ly tâm được tính toán bằng công thức sau:

$$F_u = \frac{C_{\text{sup}}}{C_{\text{init}}} * 100$$

trong đó, C_{sup} là nồng độ hợp chất ở lớp nổi trên mặt huyết tương sau ly tâm và C_{init} là nồng độ hợp chất ban đầu trung bình (trước khi ly tâm).

Bảng 2

	Hợp chất A	Ví dụ 1
Hợp chất Cấu trúc		
Nrf2 BEAS-2B NQO1 EC ₅₀	16 nM	13 nM
PXR người EC ₅₀ / E _{max}	25000 nM / 56%	> 50000 nM / 10%
Dược động học ở chuột		
Tổng mức thanh thải	1,9 mL/phút/kg	5,2 mL/phút/kg
MRT	4,0 giờ	6,5 giờ
Dược động học ở khỉ		
Tổng mức thanh thải	10,9 mL/phút/kg	0,41 mL/phút/kg
MRT	1,6 giờ	18 giờ
Dược động học ở chuột nhắt		
Độ thanh thải / sinh khả dụng	31 mL/phút/kg	15,6 mL/phút/kg
Sự gắn kết protein huyết tương, % gắn kết	99,7%	91,6%

Như được thể hiện trong bảng 2, ví dụ 1 ($EC_{50} = 13 \text{ nM}$) và hợp chất A ($EC_{50} = 16 \text{ nM}$) thể hiện sự kích hoạt con đường Nrf2 có thể so sánh được trong các tế bào và thể hiện các thông số dược động học tương tự ở chuột. Tuy nhiên, ví dụ 1 thể hiện sự khác nhau so với hợp chất A khi được đánh giá trong các nghiên cứu dược động học ở khỉ và chuột.

Thông số dược động học (PK) ở khỉ đuôi dài là các tiêu chuẩn chính được sử dụng trong lựa chọn các hợp chất cho sự phát triển lâm sàng vì chúng thông tin về khả năng đạt được sự tiếp xúc thuốc cần thiết để tạo ra tác dụng dược lý ở người bằng chế độ định liều thích hợp. Độ thanh thải toàn phần (CL) giảm ~ 27 lần đối với hợp chất của ví dụ 1, ở đây, với CL được chứng minh là $0,41 \text{ mL/phút/kg}$, trong khi hợp chất A (hợp chất của ví dụ 1 trong tài liệu WO 2018/109646) chứng minh CL là $10,9 \text{ mL/phút/kg}$ ở khỉ đuôi dài. Có sự cải thiện gấp ~ 11 lần về thời gian lưu trú trung bình (MRT) đối với hợp chất của ví dụ 1, ở đây, nó chứng minh MRT là 18 giờ, trong khi hợp chất A chứng minh MRT là 1,6 giờ ở khỉ đuôi dài. CL giảm và MRT dài hơn cung cấp đặc điểm dược động học cho thấy hợp chất của ví dụ 1 ở đây, có thể được dùng ở mức liều thấp hơn trong lâm sàng bằng phác đồ mỗi ngày một lần được ưu tiên.

Ở chuột, ví dụ 1 (độ thanh thải / sinh khả dụng = $15,6 \text{ mL/phút/kg}$) và hợp chất A (độ thanh thải / sinh khả dụng = 31 mL/phút/kg) thu được sự tiếp xúc tương tự trong máu sau khi định liều uống. Tuy nhiên, hợp chất A được phát hiện là gắn kết mạnh hơn vào các protein huyết tương chuột (99,7%) trong khi ví dụ 1 thể hiện sự gắn kết protein huyết tương rất thấp (91,6%). Sự gắn kết protein huyết tương giảm trong ví dụ 1 cho thấy, nó sẽ có hiệu quả mạnh hơn so với hợp chất A ở liều lượng xác định.

Hoạt tính đối với thụ thể pregnane X người (PXR) là tiêu chuẩn chính khác được sử dụng trong lựa chọn các hợp chất cho sự phát triển lâm sàng vì các chất hoạt hóa PXR có thể gây ra tương tác thuốc - thuốc mà có thể khiến cho các thuốc đồng sử dụng khác không có hiệu quả. Sự thiếu hoạt tính PXR có thể đo được ($EC_{50} > 50.0000 \text{ nM}$) đối với hợp chất của ví dụ 1, ở đây, cho thấy, hợp chất theo sáng chế này ít có nguy cơ gặp phải các tương tác thuốc - thuốc trên lâm sàng.

Mẫu chuột bị co thắt động mạch chủ ngang (TAC) quá tải áp suất thất trái

Chuột C57BLK/6J đực (10 đến 12 tuần tuổi) được nuôi riêng trong chuồng và được làm thích nghi với chế độ ăn bột chuẩn cho loài gặm nhấm trong 1 đến 3 ngày. Nước được cung cấp tùy ý trong suốt thời gian nghiên cứu. Chuột đầu tiên được gây mê trong phòng sử dụng isoflurane 3% cùng với oxy (1,0 L/phút), và sau đó được duy trì ở 1,5% thông qua chụp mũi (không cần đặt nội khí quản). Tiến hành rạch một đường rạch nhỏ (~5 mm) ngay bên trái đường giữa và ngay ở trên khung xương sườn ở mức vết khía trên xương ức. Mô cơ được co lại để tiếp xúc với vùng ở trên khoang màng phổi. Các thùy của tuyến ức được tách và được co lại để tiếp xúc với cung động mạch chủ. Kẹp phẫu thuật nhỏ với các đầu được làm cùn được sử dụng để tiếp xúc với vùng ở trên và dưới động mạch chủ. Một móc cùn nhỏ được thắt bằng chỉ lụa phẫu thuật cỡ 7-0 được móc dưới động mạch chủ và khâu vào đó. Chỉ khâu được thắt tựa vào một mẫu nhỏ kim tiêm cùn cỡ 27 G và sau đó kim tiêm được loại bỏ tạo ra sự co hẹp động mạch chủ (co hẹp lòng ống 60-70%). Đường rạch được đóng lại sử dụng chỉ khâu lụa 6-0 đối với lớp cơ, sau đó khâu da bằng chỉ Medbond. Quy trình giả tiến hành giống hệt nhưng không có thắt buộc động mạch chủ. Tùy thuộc vào các thiết kế nghiên cứu riêng biệt, việc dùng thuốc bắt đầu vào ngày phẫu thuật, hoặc 1 đến 2 tuần sau phẫu thuật (mô tả chi tiết trong phần chú thích trên hình vẽ) và được tiếp tục cho tới khi kết thúc nghiên cứu. Các hợp chất được dùng trong thức ăn cho chuột trừ khi được lưu ý theo cách khác trong phần chú giải trên FIG. 12. Thời gian nghiên cứu TAC là 6 tuần hoặc 10 tuần. Tất cả các điểm đầu mút nghiên cứu TAC được tập hợp khi kết thúc nghiên cứu. Sau khi giải phẫu tim, các mẫu được làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C hoặc đặt ở trong formalin đậm trung tính 10% cho tới khi phân tích.

Siêu âm tim: Đối với các nghiên cứu TAC ở chuột, siêu âm tim được tiến hành trên hệ thống ghi hình ảnh tần số cao Vevo 2100. Động vật được gây mê bằng isoflurane 2-3% và việc làm dịu đau được duy trì bằng isoflurane 1% với động vật ở trên đệm gia nhiệt. Việc ghi hình ảnh phương thức B của ba chu trình tim được sử dụng để đánh giá phân suất tống máu (EF), thể tích cuối tâm trương (EDV), thể tích cuối tâm thu (ESV), khối LV, và nhịp tim. ECG được sử dụng để đo nhịp tim trong quá trình siêu âm tim.

Hoạt tính NADPH dehydrogenaza [quinon]-1 (NQO1): Hoạt tính NQO1 ở mô thất trái (LV) được xác định sử dụng bộ kit thử nghiệm NQO1 theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Abcam, Cambridge MA)

Chất phong bế KEAP1/chất hoạt hóa Nrf2, axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hydroclorua, hoặc chất hỗ biến của nó (ví dụ 1) (theo liều lượng - đáp ứng) và axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-2,3-dihydropyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (ví dụ B) được đánh giá trong mẫu chuột TAC 10 tuần tuổi bị kích ứng huyết động học nặng. Cả hai hợp chất, được dùng hằng ngày trong 8 tuần, và được khởi đầu sau khi chức năng tim bị suy giảm, dẫn tới sự bình thường hóa hoàn toàn chức năng tim khi được đánh giá bằng phân suất tổng máu, nâng lên đáng kể liên quan liều lượng về NAD(P)H quinon oxidoreductaza 1 (NQO1; enzym chống oxy hóa và sản phẩm gen đích Nrf2) trong LV, và không ảnh hưởng tới phì đại tim, không xuất hiện thay đổi phân suất tổng máu bằng cách bỏ tải tim (tức là, làm giảm áp suất máu) hoặc tăng nhịp tim, cơ chế mà nhờ đó nhiều liệu pháp điều trị HF xác định (ACEi / ARBs, phong bế β , inotrope) cải thiện chức năng tim nhưng cũng làm gia tăng nguy cơ hạ huyết áp và loạn nhịp tim. Xem trên FIG. 12.

FIG. 12 mô tả tác dụng của chất phong bế miền KEAP1-kelch/chất hoạt hóa Nrf2 axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hydroclorua, hoặc chất hỗ biến của nó (hợp chất của ví dụ 1) và axit (S)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-2,3-dihydropyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic (hợp chất B) lên chức năng tim, tái cấu trúc tim, và hoạt tính enzym NQO1 ở mẫu TAC chuột 10 tuần tuổi. Tất cả các hợp chất được định liều trong thức ăn bắt đầu 2 tuần sau TAC. Các hình vẽ được đánh dấu như sau: Sh (đối chứng giả, n=6), V (TAC và thức ăn không có thuốc, n=13), EX1 [TAC và axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hydroclorua, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, trong thức ăn

ở mức 1,0mg/kg/ngày (n=11), 3,0mg/kg/ngày (n=12) và 10 mg/kg/ngày (n=10)], EXB [TAC và axit (S)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-2,3-dihydropyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanoic trong thức ăn ở mức 100 mg/kg/ngày, n=7]. (12A) phân suất tổng máu, tỷ lệ % của thể tích thất trái; (12B) hoạt tính enzym NQO1 trên thất trái, giá trị thể mang được thiết đặt tại 100%; (12C) nhịp tim, (bpm) nhịp đập trên phút; và (12D) khối lượng thất trái được chuẩn hóa theo dữ liệu chiều dài xương chày được trình bày ở dạng giá trị trung bình ($\pm$ sai số chuẩn). Các giá trị P được xác định bằng phân tích phương sai một yếu tố (one-way ANOVA) bằng thử nghiệm so sánh nhiều lần Dunnett. Tất cả các giá trị p (đầu các thanh) khi so sánh với thể mang. (Kết quả của ví dụ 1 được thể hiện ở các biểu đồ thanh được ký hiệu là 1, 3 và 10; kết quả của ví dụ B được thể hiện ở biểu đồ thanh được ký hiệu là 100).

Phương pháp sử dụng

Hợp chất theo sáng chế là chất hoạt hóa Nrf2, và hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn về hô hấp và không thuộc hô hấp, được lựa chọn từ COPD, hen, ALI, ARDS, xơ hóa, hen mãn tính và hen cấp tính, bệnh phổi thứ phát sau các tiếp xúc môi trường, nhiễm trùng phổi cấp, nhiễm trùng phổi mãn, bệnh $\alpha 1$ antitrypsin, xơ nang, bệnh tự miễn, bệnh thận tiểu đường, bệnh thận mãn tính, tổn thương thận cấp tính gây ra bởi nhiễm trùng, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh thận hoặc thận hoạt động không đúng chức năng quan sát thấy trong ghép thận, tăng áp động mạch phổi, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, sửa chữa cơ tim, tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn, suy tim với phân suất tổng máu giảm, bệnh cơ tim tiểu đường, SCD, lão hóa sớm và CRS, bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), chứng thất điều Friedreich (FA), xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng (MS), bệnh Huntington (HD), tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ gia đình gây tử vong, hội chứng Gerstmann-Sträussler-Scheinker, và các bệnh prion liên quan, liệt trên nhân tiến triển, bệnh não do chấn thương mạn tính (CTE), thoái hóa thần kinh, sa sút trí tuệ, sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh do protein tau, viêm võng mạc sắc tố, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, bệnh thoái hóa tinh bột, suy giảm

nhận thức, bệnh ruột viêm, ung thư đại tràng, AMD thể tân tạo mạch (khô) và AMD thể tân tạo mạch (ướt), tổn thương mắt, loạn dưỡng giác mạc nội mô Fuchs (FECD), bệnh viêm màng bồ đào hoặc các tình trạng viêm mắt khác, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan gây ra bởi độc tính (chẳng hạn, bệnh gan gây ra bởi acetaminophen), bệnh viêm gan virus, bệnh xơ gan, bệnh vẩy nến, các tác động gây viêm da/tại chỗ của bức xạ, sự ức chế miễn dịch do phơi nhiễm bức xạ, tiền sản giật, và say độ cao.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các tình trạng như vậy.

Phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm bước dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo công thức I hoặc muối của nó, cụ thể là, muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một phương án, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị tăng áp động mạch phổi. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị xơ vữa động mạch. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị tăng huyết áp. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị hội chứng mạch vành cấp. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị nhồi máu cơ tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị sửa chữa cơ tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được

dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị tái cấu trúc cơ tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị loạn nhịp tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh cơ tim tiểu đường. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh hồng cầu hình liềm. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị lão hóa sớm và hội chứng tim thận. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị chứng thất điều Friedreich. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị xơ cứng teo cơ một bên. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đa xơ cứng. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh Huntington. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị tổn thương tủy sống. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất

hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị chấn thương sọ não. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đột quỵ.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị COPD bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị COPD bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo

phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit

(R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic (dạng tự do), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc làm giảm các triệu chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc làm giảm các triệu chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc làm giảm các triệu chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện hoặc làm giảm các triệu

chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này. Trong mỗi một trong số các phương án này, các triệu chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sưng mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hỗ biến của hợp chất này. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat

của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng liên quan đến sự điều chỉnh Nrf2. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các tình trạng liên quan đến sự điều chỉnh Nrf2. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị các tình trạng liên quan đến sự điều chỉnh Nrf2. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để sử dụng trong điều trị các tình trạng liên quan đến sự điều chỉnh Nrf2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chỉnh Nrf2, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chỉnh Nrf2, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều chỉnh Nrf2, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều chỉnh Nrf2, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-

dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Theo phương án khác nữa, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để sử dụng trong liệu pháp điều trị.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng làm chất hoạt hóa Nrf2. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng làm chất hoạt hóa Nrf2. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng làm chất hoạt hóa Nrf2. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-

dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để sử dụng làm chất hoạt hóa Nrf2.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị COPD. Cụ thể, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị COPD.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim. Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để điều trị suy tim.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-

f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị COPD. Cụ thể, sáng chế

đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị COPD.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị COPD. Cụ thể, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc

muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị COPD.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-

(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu giảm.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị suy tim với phân suất tổng máu bảo tồn.

Trong điều chỉnh suy tim với phân suất tổng máu giảm, hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, thể hiện sự cải thiện về chức năng tim và phục hồi phân suất tổng máu đã mất. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện chức năng tim và phục hồi phân suất tổng máu đã mất. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện chức năng tim và phục hồi phân suất tổng máu đã mất.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện chức năng tim và phục hồi phân suất tổng máu đã mất. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện chức năng tim và phục hồi phân suất tổng máu đã mất.

Điều trị suy tim có thể là cải biến triệu chứng hoặc có thể là cải biến bệnh. Theo một khía cạnh của sáng chế, điều trị suy tim để chỉ sự cải biến bệnh. Theo khía cạnh khác của sáng chế, điều trị suy tim để chỉ điều trị triệu chứng. Theo khía cạnh khác của sáng chế, điều trị để chỉ sự cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, tăng huyết áp có thể là nguyên nhân của suy tim trong tổn thương không thiếu máu cục bộ. Theo khía cạnh khác của sáng chế, điều trị để chỉ sự cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, các triệu chứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sưng mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ. Trong mỗi một trong số các phương án này, các triệu chứng của suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sung mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, các triệu chứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sung mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, các triệu chứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sung mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, các triệu chứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sung mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự. Theo phương án

khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong cải thiện hoặc làm giảm triệu chứng tồn tại ở đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương không thiếu máu cục bộ, các triệu chứng này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhịp tim tăng, hạ huyết áp, sưng mắt cá chân, hụt hơi, mệt mỏi, dư thừa dịch hoặc giữ dịch, và tương tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị đối tượng bị suy tim là hậu quả của tổn thương thiếu máu cục bộ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, suy tim và suy tim xung huyết được sử dụng thay đổi lẫn nhau.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "phép điều trị" được dự định có nghĩa ít nhất là: (1) để cải thiện, làm dịu bớt hoặc phòng ngừa tình trạng hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng, (2) để can thiệp vào (a) một hoặc nhiều điểm trong dòng thác sinh học dẫn đến hoặc chịu trách nhiệm về tình trạng đó hoặc (b)

một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng đó, (3) để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các tác động liên quan đến tình trạng này, hoặc (4) để làm chậm sự tiến triển của tình trạng hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng này. Phương pháp điều trị để làm dịu bớt bệnh hoặc rối loạn bao gồm việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế này theo cách được chấp nhận thông thường, ví dụ, để phòng ngừa, làm chậm, dự phòng, điều trị hoặc chữa trị bệnh hoặc rối loạn được trung gian bởi Nrf2, như được mô tả ở trên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, "phòng ngừa" không phải là thuật ngữ tuyệt đối. Trong y học, "phòng ngừa" được hiểu để chỉ việc dùng thuốc dự phòng để làm giảm đáng kể khả năng hoặc mức độ trầm trọng của tình trạng hoặc biểu hiện sinh học của nó, hoặc để làm chậm sự khởi phát của tình trạng này hoặc biểu hiện sinh học của nó.

Như được sử dụng ở đây, "lượng có tác dụng điều trị" khi tham chiếu đến hợp chất theo sáng chế hoặc hoạt chất được khác nghĩa là lượng của hợp chất đủ để điều trị tình trạng bệnh của bệnh nhân nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng (theo tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý) trong phạm vi đánh giá y học thích hợp. Do đó, ví dụ, lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, là lượng của tác nhân theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng cần điều trị, đủ để điều chỉnh và/hoặc hoạt hóa hoạt tính của Nrf2 sao cho tình trạng bệnh mà được trung gian bởi hoạt tính đó được điều trị, bao gồm cả làm giảm, làm dịu bớt hoặc phòng ngừa. Lượng có tác dụng điều trị của hợp chất sẽ thay đổi theo hợp chất cụ thể được lựa chọn (chẳng hạn, cân nhắc hiệu lực, hiệu quả, và chu kỳ bán hủy của hợp chất); đường dùng lựa chọn; tình trạng bệnh cần điều trị; mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị; tuổi, kích thước, cân nặng, và tình trạng thể chất của bệnh nhân cần điều trị; tiền sử y khoa của bệnh nhân cần điều trị; thời gian điều trị; bản chất của liệu pháp điều trị đồng thời; tác dụng điều trị mong muốn; và các yếu tố tương tự, nhưng tuy nhiên thông thường có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Như được sử dụng ở đây, "bệnh nhân" hoặc "đối tượng" để chỉ người.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm cả đường dùng toàn thân và tại chỗ. Dùng theo đường toàn thân bao gồm đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường qua da, đường trực tràng, và dùng theo đường xông hít. Dùng theo đường ngoài tiêu hóa để chỉ các đường dùng khác với đường ruột, đường qua da hoặc đường xông hít và diễn hình bằng cách tiêm hoặc truyền. Dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, trong cơ, và dưới da. Dùng theo đường xông hít để chỉ việc đưa vào trong phổi của bệnh nhân, được xông hít qua đường miệng hoặc qua đường mũi. Dùng theo đường tại chỗ bao gồm áp dụng lên da cũng như trong ổ mắt, tai, trong âm đạo, và trong mũi.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một lần hoặc theo phác đồ định liều trong đó số lượng liều được dùng với các khoảng giãn cách khác nhau trong một thời gian xác định. Ví dụ, các liều có thể được dùng một, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày. Các liều có thể được dùng cho đến khi đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn hoặc vô thời hạn để duy trì hiệu quả trị liệu mong muốn. Phác đồ định liều thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào đặc tính dược động học của hợp chất đó, như mức hấp thụ, sự phân bố, và thời gian bán thải, các yếu tố này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, phác đồ định liều thích hợp, bao gồm cả khoảng thời gian mà các phác đồ này được sử dụng, đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi và tình trạng thể chất của bệnh nhân được điều trị, tiền sử y tế của bệnh nhân được điều trị, bản chất của liệu pháp điều trị đồng thời, tác dụng trị liệu mong muốn, và các yếu tố tương tự nằm trong phạm vi kiến thức và chuyên môn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu thêm rằng, phác đồ định liều thích hợp có thể cần sự điều chỉnh theo đáp ứng của từng bệnh nhân cụ thể với phác đồ định liều hoặc theo thời gian do bệnh nhân cụ thể cần thay đổi.

Các liều dùng hàng ngày diễn hình có thể thay đổi phụ thuộc vào đường dùng cụ thể đã lựa chọn. Liều lượng diễn hình cho đường uống nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg mỗi người. Theo một phương án của sáng chế, việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của

nó, hoặc hydrat của hợp chất này, là hai lần mỗi ngày. Theo phương án khác của sáng chế, việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, là một lần mỗi ngày. Theo phương án khác, việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dùng của hợp chất này, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, là dưới một lần mỗi ngày.

Các chế phẩm

Hợp chất theo sáng chế thông thường, nhưng không nhất thiết, sẽ được phối chế thành dược phẩm trước khi dùng cho bệnh nhân. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dùng. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược được dùng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và đóng gói ở dạng số lượng lớn, trong đó lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể được chiết xuất và sau đó dùng cho bệnh nhân như cùng với bột hoặc xi-rô. Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và được đóng gói ở dạng liều lượng đơn vị, trong đó mỗi một đơn vị riêng biệt tự nhiên chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Khi được điều chế ở dạng liều đơn vị, dược phẩm theo sáng chế điển hình chứa từ 1 mg đến 1000 mg. Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa từ 1 đến 1000 mg hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế điển hình chứa một hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hai hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế tùy ý có thể chứa thêm một hoặc nhiều hoạt chất được bổ sung.

Như được sử dụng ở đây, "tá dược được dùng" nghĩa là chất, thành phần hoặc chất mang được dùng liên quan đến việc để tạo ra dạng hoặc tính đồng nhất của dược phẩm. Mỗi tá dược phải tương thích với các thành phần khác của dược phẩm khi pha trộn sao cho có thể tránh được những sự tương tác mà có thể làm giảm đáng kể hiệu quả

của hợp chất theo sáng chế khi được dùng cho bệnh nhân và những sự tương tác mà có thể dẫn đến được phẩm không được dụng. Ngoài ra, đương nhiên mỗi một tá được cần phải có độ tinh khiết đủ cao để khiến cho nó trở nên được dụng.

Hợp chất theo sáng chế và tá được hoặc các tá được được dụng điển hình sẽ được phối chế thành dạng liều lượng thích hợp để dùng cho bệnh nhân theo đường dùng mong muốn. Ví dụ, dạng liều dùng bao gồm các dạng thích hợp cho (1) đường uống như viên nén, viên nang, viên thuôn dài, viên tròn, viên dẹp, bột, xi-rô, cồn ngọt, huyền phù, dung dịch, nhũ tương, túi nhỏ, và viên nhện; (2) đường ngoài tiêu hóa như dung dịch, huyền phù vô trùng và bột để hoàn nguyên; (3) đường qua da như tấm dán qua da; (4) đường trực tràng như viên đặt; (5) đường xông hít như bột khô, sol khí, huyền phù, và dung dịch; và (6) đường tại chỗ như kem, mỡ bôi, nước xúc, dung dịch, hồ nhão, dạng phun, dạng bột, và dạng gel.

Tá được được dụng thích hợp sẽ thay đổi tùy thuộc vào dạng liều lượng cụ thể được chọn. Ngoài ra, tá được được dụng thích hợp có thể được chọn cho một chức năng cụ thể mà chúng có thể được dùng trong chế phẩm. Ví dụ, một số tá được được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tạo thuận lợi cho việc sản xuất dạng liều dùng đồng nhất. Một số tá được được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tạo thuận lợi cho việc sản xuất dạng liều dùng ổn định. Một số tá được được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tạo thuận lợi cho việc mang hoặc vận chuyển hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế một khi được dùng cho bệnh nhân từ một cơ quan hoặc bộ phận của cơ thể, tới cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể. Một số tá được được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tăng cường tính tuân thủ của bệnh nhân.

Các tá được được dụng thích hợp bao gồm các loại tá được sau: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất phân hủy, chất làm trơn, chất trượt, chất tạo hạt, chất bọc, chất làm ẩm, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất che dấu vị, chất tạo màu, chất chống kết khối, chất hút ẩm, chất chelat hóa, chất dẻo hóa, chất tăng cường độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất ổn định, chất hoạt diện, và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, một số tá được được dụng có thể dùng nhiều hơn một chức năng và có thể

dùng làm các chức năng thay thế tùy thuộc vào tá dược đó có mặt với lượng bao nhiêu trong công thức phối chế và các thành phần khác có mặt trong công thức phối chế là thành phần nào.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cho phép họ lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp với lượng thích hợp để sử dụng trong sáng chế. Ngoài ra, có nhiều nguồn tài liệu có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mô tả các tá dược được dụng và có thể hữu dụng trong việc lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp. Ví dụ bao gồm các tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), và The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dạng liều uống rắn như viên nén hoặc viên nang. Tá dược được dụng thích hợp cho đường uống của hợp chất theo sáng chế, bao gồm chất pha loãng hoặc chất độn. Chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, dextroza, manitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), xenluloza và các dẫn xuất của nó (chẳng hạn, xenluloza tinh thể), canxi sulfat, và diaxit canxi phosphat. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất kết dính. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột (chẳng hạn, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), gelatin, acaxia, natri alginat, axit alginic, tragacanth, gôm guar, povidon, và xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ, xenluloza vi tinh thể). Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất phân hủy. Chất phân hủy thích hợp bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmeloza, axit alginic, và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất làm trơn. Chất làm trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, và bột talc.

Cụ thể, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá được dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá được dụng. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá được dụng. Theo phương án khác nữa, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, và một hoặc nhiều tá được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá được dụng, để dùng theo đường uống. Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá được dụng, để dùng theo đường uống. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), và một hoặc nhiều tá được dụng, để dùng theo đường uống. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-

yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng, để dùng theo đường uống.

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, trong đó được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế này đề xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, trong đó được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của hợp chất này, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, trong đó được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế này đề xuất được phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh Nrf2, trong đó được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, hoặc hydrat của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, (dạng tự do) cơ bản có giản đồ XRPD tương tự như trên FIG. 1 và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này (dạng tự do), cơ

bản có giản đồ XRPD tương tự như trên FIG.1 và một hoặc nhiều tá dược được dùng, để dùng theo đường uống.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều bào chế thích hợp để dùng cho bệnh nhân theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm đường dưới da, trong cơ, tĩnh mạch hoặc qua da. Dược phẩm thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng dạng nước và không ở dạng nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm khuẩn, và các chất tan khiến cho dược phẩm có tính đẳng trương với máu của đối tượng tiếp nhận dự định, và huyền phù vô trùng dạng nước hoặc không ở dạng nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Dược phẩm có thể được chứa trong đồ chứa đơn liều hoặc đa liều, ví dụ, các ống nhỏ và lọ nhỏ gắn kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện sấy khô lạnh (đông khô nhanh) mà chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và huyền phù tiêm dùng ngay có thể được điều chế từ dạng bột, hạt, và viên nén vô trùng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều bào chế thích hợp để dùng cho bệnh nhân theo đường xông hít. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được xông hít vào trong phổi ở dạng bột khô, sol khí, huyền phù, hoặc dung dịch.

Chế phẩm bột sấy khô để phân phối vào trong phổi bằng cách xông hít điển hình chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng bột mịn cùng với một hoặc nhiều tá dược được dùng ở dạng bột mịn. Tá dược được dùng đặc biệt thích hợp để sử dụng trong bột khô là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm lactoza, tinh bột, mannitol, và mono-, di-, và polysacarit.

Hợp chất theo sáng chế mà nó giúp tăng cường sự biểu hiện gen đích Nrf2 có thể có thêm các lợi ích bổ sung khi kết hợp với liệu pháp điều trị ức chế các đáp ứng kích thích tế bào. Đáp ứng protein chưa được cuộn gập (UPR) và đáp ứng căng thẳng tích hợp (ISR) là các con đường bảo vệ quyết định mà chúng có thể trở thành không thích hợp trong các điều kiện kích ứng kéo dài và già hóa (Martinez et al, 2017. *Aging Cell*, 1-9.; Pakos-Zebrucka et al, 2016. *EMBO Reports*. DOI 10.15252/embr.201642195;). Cả hai con đường UPR và ISR đều kiểm soát sự dịch mã protein toàn diện thông qua quá

trình phosphoryl hóa tiểu đơn vị alpha của yếu tố khởi đầu sinh vật nhân thực-2 (eIF2 α), bị tác động bởi họ gồm bốn eIF2 α kinaza (PERK, PKR, HRI, và GCN2). Quá trình eIF2 α phosphoryl hóa tăng và sự giảm tương ứng về quá trình tổng hợp protein được quan sát thấy nhiều ở các bệnh thoái hóa thần kinh, nó có thể tác động mạnh tới độ mềm dẻo của khớp thần kinh và góp phần vào sự suy giảm nhận thức (Moon et al. 2018. Trends Mol. Med. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.001>; Trinh and Klann, 2013. Neurobio Learning Memory, 105, 93-99). Ngoài ra, các dấu hiệu bệnh lý của sự hoạt hóa UPR và ISR được tìm thấy trong các mẫu não thường có liên quan với sự kích ứng oxy hóa và trong các bệnh lão hóa và thoái hóa thần kinh (Hoozemans et al, 2005. Acta Neuropathol 110, 165-172; Scheper and Hoozemans, 2016. Acta Neuropath, DOI 10.1007/s00401-015-1462-8; Stutzbach et al. 2013. Acta Neuropathol Comm, 1, 31, <http://www.actaneurocomms.org/content/1/1/31>). Do đó, các hợp chất mà nó phong bế truyền tín hiệu đáp ứng kích thích và ức chế sự dịch mã, như chất ức chế UPR, chất ức chế eIF2 α kinaza, hoặc chất tăng cường hoạt tính eIF2B đã nổi lên như là các liệu pháp điều trị tiềm năng đối với các bệnh thoái hóa thần kinh và rối loạn nhận thức. (Smith and Mallucci, 2016. Brain, doi:10.1093/brain/aww101; Freeman and Mallucci, 2016. Brain Res. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.029>; Sidrauski et al., 2013. eLIFE, 2:e00498, DOI: 10.7554/eLife.00498).

Nrf2 là protein phản ứng kích thích bảo vệ được kích hoạt trong UPR với tính phụ thuộc được thông báo về hoạt tính PERK kinaza (Cullinan et al., 2003. Mol Cell Biol, 23, 7198-7209). Tuy nhiên, ở bệnh liên quan đến các tình huống kích ứng kéo dài và sự truyền tín hiệu UPR không thích hợp, chức năng Nrf2 có thể bị cạn kiệt hoặc bị tổn hại bởi sự di chuyển nhân khiếm khuyết. Ví dụ, bằng chứng về sự định vị Nrf2 đã được báo cáo ở bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, và lão hóa sớm (Ramsey et al., 2007. J Neuropathol Exp Neurol, 66, 75-85; Kubben et al., 2016. Cell, 165, 1361-1374). Mất sự phiên mã gen đích Nrf2 trong quá trình hoạt hóa UPR và ISR kéo dài thường xuyên khi quá trình tổng hợp protein bị ức chế có thể làm tăng cường hoặc tăng nhanh thêm quá trình phát sinh bệnh, khiến cho các tế bào và tế bào thần kinh dễ bị tổn thương hơn bởi quá trình chết tế bào theo chương trình. Do đó, chất hoạt hóa hoạt tính Nrf2 kết hợp với chất ức chế đáp ứng kích thích có thể cung cấp lợi ích điều trị đáng kể bằng

cách gia tăng cả đáp ứng chất chống oxy hóa bảo vệ và duy trì độ mềm dẻo của khớp thần kinh thông qua việc phục hồi sự dịch mã toàn diện.

Một cách thích hợp, để điều trị hen, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cùng với chất chống viêm, ví dụ như corticosteroid, hoặc dược phẩm chứa nó. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế cùng với chất chống viêm, như corticosteroid, trong một chế phẩm đơn, như chế phẩm bột khô dùng để xông hít. Theo cách khác, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm chứa chất chống viêm, như corticosteroid, đồng thời hoặc lần lượt. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chất chống viêm, như corticosteroid, mỗi một loại có thể được chứa trong thiết bị thích hợp để dùng đồng thời cả hai dược phẩm thông qua con đường xông hít.

Corticosteroid thích hợp để dùng cùng với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fluticason furoat, fluticason propionat, beclomethason dipropionat, budesonit, xiclesonit, mometason furoat, triamcinolon, flunisolit và prednisolon. Theo một phương án của sáng chế, corticosteroid để dùng cùng với hợp chất theo sáng chế thông qua đường xông hít bao gồm fluticason furoat, fluticason propionat, beclomethasone dipropionat, budesonide, xiclesonit, mometason furoat, và flunisolit.

Một cách thích hợp, để điều trị COPD, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cùng với một hoặc nhiều chất giãn phế quản, hoặc dược phẩm chứa nó. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế cùng với một hoặc nhiều chất giãn phế quản trong một chế phẩm đơn, như chế phẩm sấy khô dùng theo đường xông hít. Theo cách khác, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất làm giãn phế quản, đồng thời hoặc lần lượt. Theo một cách khác, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất làm giãn phế quản có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm chứa một chất làm giãn phế quản khác. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất giãn phế quản mỗi một loại có thể được chứa trong thiết bị thích hợp để dùng đồng thời cả hai dược phẩm theo đường xông hít. Theo phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế cùng với chất giãn phế quản và dược phẩm

chứa thêm chất giãn phế quản mỗi một loại có thể được chứa ở trong một hoặc nhiều thiết bị thích hợp để dùng đồng thời cả hai được phẩm theo đường xông hít.

Chất giãn phế quản thích hợp để dùng cùng với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenergic và chất kháng cholinergic. Ví dụ về chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenergic, bao gồm, ví dụ, vilanterol, salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuteol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutaline và muối của chúng, ví dụ, xinafoat (1-hydroxy-2-naphthalencarboxylat) muối của salmeterol, muối sulphat của salbutamol hoặc muối fumarat của formoterol. Chất kháng cholinergic thích hợp bao gồm umeclidinium (ví dụ, ở dạng bromua), ipratropium (ví dụ, ở dạng bromua), oxitropium (ví dụ, ở dạng bromua) và tiotropium (ví dụ, ở dạng bromua). Theo một phương án của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cùng với chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenergic, như vilanterol, và chất kháng cholinergic như umeclidinium.

Các hợp chất cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất trợ giúp cho việc cấy ghép bao gồm cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat mofetil, Prednison, Azathioprin, Sirolimus, Daclizumab, Basiliximab và OKT3.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp như thuốc lợi tiểu, chất ức chế ACE, các chất chặn beta, ARBS, các chất phong bế kênh canxi, và chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid (MRA).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc suy tim khác như neprilysin.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc chống đái đường như thuốc đối kháng SGLT2.

Một phương án của sáng chế đề cập đến hỗn hợp của một hoặc hai tác nhân điều trị khác. Sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng, trường hợp thích hợp, (các) thành phần trị liệu khác có thể được sử dụng ở dạng muối, ví dụ, ở dạng kim loại kiềm hoặc muối amin hoặc ở dạng muối cộng axit, hoặc ở dạng

tiền dược chất, hoặc ở dạng este, ví dụ, este alkyl thấp, hoặc ở dạng solvat, ví dụ, hydrat để tối ưu hóa hoạt tính và/hoặc độ ổn định và/hoặc các đặc tính vật lý, như độ hòa tan, của thành phần trị liệu. Cũng sẽ trở nên rõ ràng rằng, trường hợp thích hợp, các thành phần trị liệu có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết quang.

Các hỗn hợp đề cập ở trên thông thường có thể được trình bày để sử dụng ở dạng dược phẩm và do đó dược phẩm chứa hỗn hợp như được xác định ở trên cùng với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng thể hiện một khía cạnh khác của sáng chế.

Các hợp chất riêng biệt của hỗn hợp như vậy có thể được dùng theo cách lần lượt hoặc đồng thời trong các dược phẩm riêng biệt hoặc kết hợp. Theo một phương án, các hợp chất riêng biệt sẽ được dùng theo cách đồng thời trong dược phẩm kết hợp. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế cùng với hoạt chất dược khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không dự định giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế, mà đúng hơn là cung cấp hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để điều chế và sử dụng hợp chất, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế. Trong khi các phương án cụ thể theo sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, những thay đổi và cải biến khác nhau có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Tất cả nhiệt độ là nhiệt độ Celsius, tất cả dung môi có độ tinh khiết cao nhất và tất cả phản ứng tiến hành trong điều kiện khan trong môi trường argon (Ar) hoặc nito (N_2) nếu cần thiết.

Các đĩa lớp mỏng Analtech Silica Gel GF và E. Merck Silica Gel 60 F-254 được sử dụng trong phương pháp sắc ký lớp mỏng. Cả hai phương pháp sắc ký nhanh và sắc ký trọng lực được thực hiện trên silicagel E. Merck Kieselgel 60 (cỡ 230-400 mesh). Hệ CombiFlash[®] sử dụng để tinh chế trong đơn sáng chế này được mua từ nhà cung cấp Isco, Inc. Phương pháp tinh chế CombiFlash[®] được thực hiện sử dụng các cột silicagel

chuẩn bị sẵn, bộ dò với bước sóng UV tại 254 nm và nhiều loại dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Phương pháp HPLC điều chế được tiến hành sử dụng hệ thống Gilson Preparative System với việc dò UV bước sóng thay đổi hoặc hệ thống Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) với cả việc dò khối và dò UV bước sóng thay đổi hoặc hệ thống Waters Preparative System với việc dò UV/PDA hoặc Shimadzu PREP LC 20AP. Nhiều cột pha đảo, ví dụ, Luna 5m C18(2) 100A, SunFire C18, XBridge C18, Atlantics T3, Kromasil C18, Xbridge Phenyl-Hexyl, được sử dụng trong tình chế với sự lựa chọn giá cột tùy thuộc vào điều kiện trong tình chế. Hợp chất được rửa giải sử dụng gradient gồm CH₃CN và nước. Các điều kiện trung tính sử dụng gradient gồm CH₃CN và nước không có chất điều chỉnh bổ sung, điều kiện axit sử dụng chất điều chỉnh axit, TFA 0,1% (được bổ sung vào cả CH₃CN và nước) hoặc axit formic 0,1%, và điều kiện bazơ sử dụng chất điều chỉnh bazơ, thông thường NH₄OH 0,1% (được bổ sung vào nước) hoặc 10 mM amoni bicarbonat (được bổ sung vào nước), hoặc NH₄HCO₃ 0,05% (được bổ sung vào nước).

Phương pháp HPLC phân tích được tiến hành sử dụng hệ thống Agilent, Shimadzu/Sciex LCMS với sự dò UV bước sóng thay đổi sử dụng sắc ký pha đảo với gradient gồm CH₃CN và nước có chất điều chỉnh TFA 0,02 hoặc 0,1% (được bổ sung vào mỗi một dung môi). LC-MS được xác định sử dụng hệ thiết bị PE Sciex Single Quadrupole 150EX LC-MS, hoặc Waters ZQ Single Quadrupole LC-MS hoặc Agilent 1200 series SL (các bộ dò: tứ cực đơn Agilent 6140 và Agilent 1200 MWD SL). Hợp chất được phân tích sử dụng cột pha đảo, ví dụ, Thermo Hypersil Gold C18, được rửa giải sử dụng gradient gồm CH₃CN và nước với tỷ lệ % thấp của chất điều chỉnh axit như TFA 0,02% hoặc axit formic 0,1% hoặc chất điều chỉnh bazơ như 5mM amoni bicarbonat (được điều chỉnh tới độ pH 10 bằng nước amoniac). Trường hợp “phương pháp axit” cụ thể đề cập đến axit formic 0,1% trong gradient gồm nước và CH₃CN (1,8 phút, tốc độ dòng 0,9 mL/phút) với hệ Waters Acquity UPLC HSS C18; 1,8μ; 2,1x50mm ở 50 °C; “phương pháp bazơ” đề cập đến gradient theo tỷ lệ 95:5 gồm H₂O+NH₄OH 0,1%:CH₃CN (pH = 9,4) và nước (1,8 phút, tốc độ dòng 0,9 mL/phút) với hệ Waters Acquity UPLC BEH C18; 1,7μ; 2,1x50mm ở 50 °C và “phương pháp bazơ

qua đêm” đề cập đến gradient theo tỷ lệ 95:5 gồm $\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{OH}$ 0,1%: CH_3CN (pH = 9,4) và nước (16 phút, tốc độ dòng 0,8 mL/phút) với hệ Waters Acquity UPLC BEH C18; 1,7 μ m; 2,1x50mm ở 50 °C.

Phương pháp Chiral SFC điều chế được tiến hành sử dụng hệ thống Thar/Waters Preparative SFC với hệ dò UV bước sóng đơn hoặc bộ dò PDA. Nhiều cột SFC bất đối xứng, ví dụ Chiralpak IA, IC, AY, AD, OD, OJ, C2 được sử dụng trong tình chế. Hợp chất được rửa giải sử dụng CO_2 lỏng siêu tới hạn và dung môi, như MeOH, EtOH, IPA, và hỗn hợp của các dung môi này theo tỷ lệ khác nhau dựa vào khả năng lựa chọn hợp chất. Các chất điều chỉnh (0,1% của TFA, NH_4OH , DEA, hoặc DIA) sẽ được sử dụng khi cần thiết.

Phương pháp SFC không đối xứng phân tích được tiến hành sử dụng hệ thống Thar/Waters SFC với việc dò UV bước sóng thay đổi hoặc bộ dò PDA. Nhiều cột SFC không đối xứng, ví dụ, Chiralpak IA, IB, IC, ID, AY, AD, AS, CCL4 được sử dụng trong tình chế. Hợp chất được rửa giải sử dụng CO_2 lỏng siêu tới hạn và dung môi, như MeOH, EtOH, IPA, và hỗn hợp của các dung môi này theo tỷ lệ khác nhau dựa vào khả năng lựa chọn hợp chất. Các chất điều chỉnh (0,1% của TFA, NH_4OH , DEA) sẽ được sử dụng khi cần thiết.

Celite® là bộ lọc hỗ trợ gồm silic oxit diatomit rửa bằng axit, và là nhãn hiệu đăng ký của Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® là chất hấp thụ dựa vào silicagel chức năng hóa, và là nhãn hiệu đăng ký của Biotage AB Corp., Sweden.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi tại 400 MHz sử dụng phổ kế Bruker AVANCE 400 hoặc Bruker DPX400 hoặc Varian MR400 400 MHz. CDCl_3 là deuteriocloroform, $\text{DMSO}-\text{D}_6$ là hexadeuteriodimetylsulfoxit, và Metanol- d_4 là tetradeuteriometanol. Các dịch chuyển hóa học được báo cáo ở dạng trường dữ liệu thấp theo phần triệu (δ) từ nội tiêu chuẩn tetrametylsilane (TMS) hoặc được hiệu chuẩn theo tín hiệu proton còn lại trong dung môi NMR (chẳng hạn, CHCl_3 trong CDCl_3). Các từ viết tắt trong dữ liệu NMR là như sau: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = đa vạch, dd = vạch đôi của các vạch đôi, dt = vạch đôi của các vạch ba, app = biểu kiến, br = vạch rộng. J để chỉ hằng số ghép NMR được đo bằng Hertz.

Việc gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng chiếu xạ vi sóng được thực hiện trên thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator[®] hoặc CEM, điển hình sử dụng thiết đặt hệ số hấp thụ cao.

Các khay hoặc cột chứa các nhóm chức dựa vào polyme (chất bất giữ axit, bazơ, kim loại, v.v.) có thể được sử dụng như một phần của quá trình xử lý hợp chất. Các cột hoặc khay "amin" được sử dụng để trung hòa hoặc bazơ hóa các hỗn hợp phản ứng hoặc các sản phẩm axit. Các loại này bao gồm khay NH₂ Aminopropyl SPE-ed SPE có sẵn từ nhà cung cấp Applied Separations và khay diethylamino SPE có sẵn từ nhà cung cấp United Chemical Technologies, Inc.

Nghiên cứu phổ FT-Raman. Phổ Raman được tập hợp bằng phổ kế Nicolet NXR9650 hoặc NXR 960 (Thermo Electron) có trang bị laser kích thích 1064 nm Nd:YVO₄, các bộ dò Ge được làm lạnh bằng InGaAs và N₂ lỏng, và MicroStage. Tất cả các phổ thu được ở độ phân giải 4 cm⁻¹, 64 lần quét, sử dụng chức năng lọc quang Happ-Genzel và zero điền 2 cấp độ (2-level zero-filling).

Phân tích PAN nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các nhiễu xạ đồ XRPD thu được trên nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro sử dụng chiếu xạ Cu K α lọc Ni (45 kV/40 mA, bước sóng 1,5406 Å) và kích thước bước 0,03° 2 θ và bộ dò X'celeratorTM RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình ở phía chùm tới: các khe phân kỳ biến thiên (độ dài bức xạ 10 mm), các khe Soller 0,04 rad, khe chống tán xạ cố định (0,50°), và màng che chùm tia 10 mm. Cấu hình ở phía chùm nhiễu xạ: khe chống tán xạ biến thiên (độ dài quan sát được 10 mm) và khe Soller 0,04 rad. Các mẫu được lắp bằng phẳng lên các phiến Si nền 0.

Hệ đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD) Bruker. Các nhiễu xạ đồ XRPD có thể thu được trên hệ thống Bruker D8 Advance (SN:2631), sử dụng chiếu xạ Cu K α (40 kV/40 mA) và kích thước bước là 0,03° 2 θ và bộ dò LynxEye. Cấu hình ở phía chùm tới: Gương Goebel, khe thoát ra ở gương (0,2 mm), các khe Soller 2,5 deg, dao cắt chùm tia. Cấu hình ở phía chùm nhiễu xạ: khe chống tán xạ (8mm) và khe Soller 2,5 deg. Các mẫu được lắp bằng phẳng lên các phiến Si nền cột 0.

Phép đo phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). DSC được tiến hành bằng thiết bị phân tích nhiệt quét vi sai TA Instruments Q100 hoặc Q2000 có trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm lạnh trong điều kiện xả khí N₂ 40 mL/phút. Các biểu đồ nhiệt DSC thu được ở tốc độ 15°C/phút trong các chảo Al lượn sóng trừ khi được lưu ý theo cách khác.

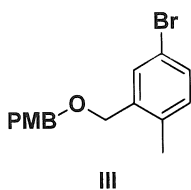
Bảng các thuật ngữ viết tắt

°C: nhiệt độ Celsius
aq = chứa nước
^t BuXPhos: 2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
CHCl ₃ : cloroform
CH ₃ CN: axetonitril
DCM: diclometan
DDQ: 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMF: <i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO: dimetyl sulfoxit
TEA: trietylamin
EtOAc: etyl axetat
EtOH: etanol
g: gam
h: giờ
H ₂ SO ₄ : axit sulfuric
HCl: axit clohydric
HOAc: axit axetic
HPLC: phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA: rượu isopropyl
J: hằng số ghép
KOAc: kali axetat
LC: phương pháp sắc ký lỏng
LC-MS: sắc ký lỏng-phổ khối

NaHMDS: natri hexametyldisilazan
L: lít
LiOH: lithi hydroxit
M: nồng độ mol
MeCN: axetonitril
MeI: metyl iodua
MeOH: metanol
mg: miligam
Hz: megahertz
min: phút
mL: mililit
mmol: milimol
MS: phổ khối
m/z: tỷ lệ khối lượng trên điện tích
N: Tính chuẩn tắc
N ₂ : khí nitơ
NaBH(OAc) ₃ : natri triaxetoxymorohydrua
NaH: natri hydrua
NaHMDS: natri hexametyldisilazan
NaHSO ₃ : natri bisulfat
NaNO ₂ : natri nitrit
NaOH: natri hydroxit
NBS: <i>N</i> -bromosuccinimit
NCS: <i>N</i> -cloosuccinimit
NH ₄ HCO ₃ : amoni bicacbonat
NH ₄ OH: amoni hydroxit
NMR: cộng hưởng từ hạt nhân
PdCl ₂ (dppf): [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Pd ₂ (dba) ₃ : <i>tris</i> (dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0)
Pd(OAc) ₂ : paladi axetat

P(<i>o</i> -tol) ₃ : Tri(<i>o</i> -tolyl)-phosphin
[Rh(COD)Cl] ₂ : Clo(1,5-xyclooctadien)rhodi(I) dime
RT: nhiệt độ trong phòng
rt: thời gian duy trì
TEA: triethylamin
TFA: axit trifloaxetic
THF: tetrahydrofuran
UV: cực tím
wt%: % trọng lượng
XPhos: 2-Dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Các hợp chất trung gian

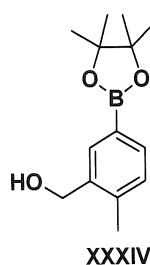


Bước A: (5-bromo-2-metylphenyl)metanol (II)

Dung dịch được khuấy chứa axit 5-bromo-2-metylbenzoic (100 g, 465 mmol) trong tetrahydrofuran (1,2 L) được làm lạnh trong bể nước đá xuống nhiệt độ 0°C. Phức boran-metyl sulfua 2N trong THF (302 mL, 605 mmol) được bổ sung từng giọt thông qua phễu bổ sung trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, làm dừng bằng metanol (200 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và dầu thu được được phân thành dietyl ete (1 L) và 1N HCl (1 L). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng dietyl ete (2 x 500 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1N HCl (2 x 500ml), nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất **II** là chất rắn màu vàng (97 g, hiệu suất 100%). ¹H NMR (CHCl₃-d) δ: 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (br. s., 1H). LC-MS: rt = 0,74 phút (UPLC), *m/z* 183,0 [M-OH]⁺

Bước B: 4-bromo-2-(((4-metoxymethyl)oxy)methyl)-1-methylbenzen (III)

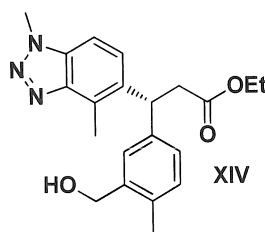
Huyền phù được khuấy chứa natri hydrua 60% trong dầu khoáng (24,83 g, 621 mmol) trong tetrahydrofuran (800 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa hợp chất II (96 g, 477 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được bổ sung từng giọt trong 90 phút và sau đó được khuấy trong 15 phút. 1-(clometyl)-4-metoxymethylbenzen (71,5 mL, 525 mmol) được bổ sung từng giọt trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 24 giờ. Sau 3 giờ, DMF (200 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau 24 giờ, piperazin (8,23 g, 95 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và làm dừng bằng nước (200 mL) và sau đó pha loãng bằng diethyl ete (1,5 L) và nước (1 L) và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng diethyl ete (500 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 500 mL), 1N HCl (2 x 500 mL), nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-20% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất III là dầu không màu (145 g, hiệu suất 95%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 2H), 4,48 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LC-MS: rt = 2,93 phút (UPLC), m/z = 321,0 [M+H]⁺



Bước A: (2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanol (XXXIV)

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất II (70 g, 348 mmol) trong 1,4-dioxan (400 mL) được bổ sung kali axetat (34,2 g, 348 mmol) tiếp theo là 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (80 g, 315 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon trong 30 phút. Sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,0 g, 20,9 mmol)

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua đệm xelit và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (ete dầu mỏ-EtOAc theo tỷ lệ 4:1) để tạo ra hợp chất XXXIV là chất rắn màu vàng (60 g, hiệu suất 64%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,80 (d, $J=31,6\text{Hz}$, 1H), 7,64 (dd, $J = 16,3, 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,23-7,08 (m, 1H), 4,73 (t, $J = 92,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,51-2,23(m,3H), 1,33 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 12H). LC-MS: $r_t = 2,93$ phút (UPLC), m/z 231,3 $[\text{M-OH}]^+$



Bước A: *N*,3-dimetyl-2-nitroanilin (V)

1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen (50 g, 322 mmol) được hòa tan trong etanol (250 mL) và 40% metanamin trong nước (98 mL, 1128 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu trong 8 giờ và sau đó, được làm lạnh trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra hợp chất V là chất rắn màu da cam (47,9 g, hiệu suất 89%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 7,29 (t, $J=8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,70 (d, $J=8,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,55 (d, $J=7,3 \text{ Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J=4,3 \text{ Hz}$, 1H), 2,78 (d, $J=4,8 \text{ Hz}$, 3H), 2,30 (s, 3H). LC-MS: $r_t = 1,47$ phút (UPLC), m/z 167,2 $[\text{M+H}]^+$

Bước B: 4-bromo-*N*,3-dimetyl-2-nitroanilin (VI)

Hợp chất V (47,9 g, 288 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (250 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C. *N*-Bromosucinimit (51,3 g, 288 mmol), hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (150 mL) được bổ sung từng giọt thông qua phễu bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (1,5 L) và được lọc để tạo ra hợp chất VI là chất rắn màu da cam (73,5 g, hiệu suất 99%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 7,56 (d, $J=9,3 \text{ Hz}$, 1H),

6,66 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: $rt = 1,47$ phút (UPLC), m/z 247,0 $[M+H]^+$

Bước C: 4-bromo-*N*1,3-dimetylbenzen-1,2-diamin (VII)

Bổ sung bột sắt (89 g, 1600 mmol) tiếp theo là HCl 2N (320 mL, 640 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất VI (78,4 g, 320 mmol) trong axit axetic (500 mL) và etanol (500 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó, được lọc qua xelit và dịch lọc được cô để loại bỏ phần lớn etanol. Phần còn lại được pha loãng bằng etyl axetat (800 mL) và nước (800 mL) và các lớp được tách riêng. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (500 mL), dung dịch natri bicacbonat 10% (500 mL), nước muối và được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất VII là dầu màu đỏ (67 g, hiệu suất 97%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6,75 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,48-4,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: $rt = 0,38$ phút (UPLC), $m/z = 215,2$ $[M+H]^+$

Bước D: 5-bromo-1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (VIII)

Tert-butyl nitrit (61,5 mL, 467 mmol, bậc kỹ thuật 90%) và axit tetrafloboric (97 mL, 623 mmol, dung dịch nước 48%) được hòa tan trong 50 mL axetonitril và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa hợp chất VII (67 g, 311 mmol), hòa tan trong dung dịch chứa axetonitril (200 mL) và axit tetrafloboric (97 mL, 623 mmol, dung dịch nước 48%), được bổ sung từng giọt để duy trì nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong 2 giờ và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch được khuấy chứa natri hydroxit (100 g, 2500 mmol) trong nước (4 L). Natri clorua được bổ sung cho tới khi dung dịch đạt tới trạng thái bão hòa. Chất rắn thu được được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng nước (2 x 3 L), làm khô trong không khí và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (25-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất VIII là chất rắn màu vàng nhạt (61 g, hiệu suất 86%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,66 (m, 2H), 4,30 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: $rt = 1,03$ phút (UPLC), $m/z = 226,0$ $[M+H]^+$

Bước E: *tert*-butyl (*E*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylat (IX)

Dung dịch chứa hợp chất VIII (100 g, 443 mmol) và *N,N*-dimethylformamit (1000 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 30 phút. Tri-*o*-tolylphosphin (27,0 g, 89 mmol), Pd(OAc)₂ (9,95 g, 44,3 mmol), kali cacbonat (184 g, 1330 mmol) và *tert*-butyl acrylat (130 mL, 886 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (1 L) và etyl axetat (1 L) và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 1 L) và sau đó, các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2X), nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn màu đậm thô được nghiền với diethyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất IX là chất rắn màu nâu nhạt (109,3 g, hiệu suất 89%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,89-8,00 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 6,54 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). LCMS: rt = 1,45 phút (UPLC), *m/z* 274,2 [M+H]⁺

Bước F: Axit (*E*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acrylic (X)

Bổ sung axit trifloaxetic lạnh (250 mL) vào dung dịch chứa hợp chất IX (107 g, 391 mmol) trong diclometan (300 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và sau đó, được tạo đồng sôi với cloroform. Chất rắn thu được được nghiền với diethyl ete để tạo ra hợp chất X là chất rắn màu be (80 g, hiệu suất 94%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,90-8,02 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,55 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). LC-MS: rt = 0,66 phút (UPLC), *m/z* 218,2 [M+H]⁺

Bước G: (*S,E*)-3-(3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acryloyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (XI)

Bổ sung triethylamin (131 mL, 939 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất X (82 g, 376 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 L). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ -25°C và pivaloyl clorua (46 mL, 376 mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -25°C. Lithi clorua (17,52 g, 413 mmol) được bổ sung theo một phần, tiếp theo là (*S*)-4-phenyloxazolidin-2-on (58,8 g, 361 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp lại được làm

lạnh xuống nhiệt độ -25°C và pivaloyl clorua (12ml, 98 mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 1 giờ nữa. THF (300 mL) được bổ sung tiếp theo là (*S*)-4-phenyloxazolidin-2-on (10 g, 61 mmol) và pivaloyl clorua (18 mL, 147 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1 giờ và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (1 L) và được rửa bằng NaHSO_3 5% (1 L). Chất rắn thu được được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng nước và diethyl ete để tạo ra hợp chất XI là chất rắn màu vàng nhạt (104,4 g, hiệu suất 77%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,05 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 5H), 5,61 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 2,78 (s, 3H). LC-MS: $r_t = 1,29$ phút (UPLC), m/z 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước H: (*S*)-3-((*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((4-metoxymethyl)oxy)methyl)-4-methylphenyl)propanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (XII)

Hỗn hợp của magie (4,87 g, 200 mmol) và iot (0,141 g, 0,556 mmol) được gia nhiệt tới nhiệt độ 75°C trong 5 phút. Dung dịch chứa hợp chất III (50,0 g, 156 mmol) trong THF (200 mL) được bổ sung từng phần trong 15 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ và sau đó, được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng để tạo ra dung dịch A. Theo cách riêng biệt, hỗn hợp của phức đồng(I) bromua-dimetyl sulfua (16,0 g, 78 mmol) trong tetrahydrofuran (150 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C và được xử lý bằng dimetyl sulfua (41,1 mL, 556 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 25 phút. Dung dịch làm lạnh A được bổ sung từng giọt trong 1 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -35 đến -45°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên -20°C và sau đó, hợp chất XI (20,2 g, 55,6 mmol) được bổ sung theo một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 30 phút, sau đó cho làm ấm lên -10°C và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, tiếp theo là etyl axetat (1,5 L) và các lớp được tách riêng. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (4 x 500 mL), nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất XII là bột màu trắng (24,5 g, hiệu suất 73%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,56 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,04-7,16 (m, 4H), 6,82-6,89

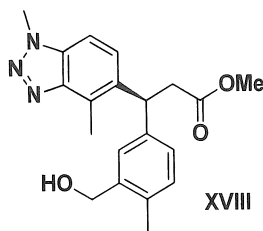
(m, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,34-4,41 (m, 4H), 4,24 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: rt = 1,81 phút (UPLC), m/z 605,2 $[M+H]^+$

Bước I: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((4-metoxymethyl)oxy)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XIII)

Bổ sung magie bromua (1,629 g, 8,85 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XII (2,140 g, 3,54 mmol) trong etanol (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Lượng magie bromua khác (0,81g, 4,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung và chất kết tủa màu trắng thu được được tập hợp và được rửa bằng etanol để tạo ra hợp chất XIII là dầu nhớt (1,46 g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,56-7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 4H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,39 (m, 4H), 4,24 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (m, 3H). LC-MS: rt = 1,77 phút (UPLC), m/z = 488,2 $[M+H]^+$

Bước J: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxy-metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XIV)

Bổ sung nước (35 mL) vào dung dịch chứa hợp chất XIII (53,6 g, 110 mmol), trong diclometan (700 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. DDQ (37,4 g, 165 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat 10% (1 L) và diclometan (750 mL) và được lọc. Dịch lọc được tách riêng và lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 750 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% etyl axetat/ hexan) để tạo ra hợp chất XIV là dầu màu da cam (38,1 g, hiệu suất 94%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,55-7,63 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,03 (m, 3H). LC-MS: rt = 1,20 phút (UPLC), m/z = 368,2 $[M+H]^+$



Bước A: (*R,E*)-3-(3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)acryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (XV)

Hợp chất XV được điều chế theo sơ đồ B, bước G, thay thế (*S*)-4-phenyloxazolidin-2-on bằng (*R*)-4-phenyloxazolidin-2-on để tạo ra chất rắn màu vàng (195 g, hiệu suất 81%). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 8,20-8,25 (d, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 6H), 5,60 (m, 1H), 4,67-4,81 (t, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). LC-MS: rt m/z = 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: (*R*)-3-(((*S*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((4-metoxymethyl)oxy)methyl)-4-methylphenyl)propanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (XVI)

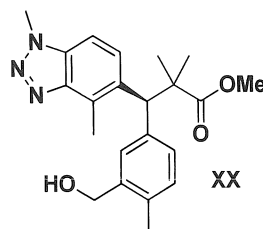
Hợp chất XVI được điều chế theo sơ đồ B, bước H, thay thế hợp chất XI bằng hợp chất XV để tạo ra chất rắn màu trắng (104 g, hiệu suất 59%). ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,50-7,60 (d, 1H), 7,38-7,42 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 10H), 6,80-6,90 (d, 2H), 5,35-5,42 (m, 1H), 4,84-4,97 (t, 1H), 4,62-4,72 (t, 1H), 4,38-4,40 (d, 4H), 4,25 (s, 3H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LC-MS: rt = 1,81 phút (UPLC), m/z = 605,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước C: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((4-metoxymethyl)oxy)methyl)-4-methylphenyl)propanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-on (XVII)

Hợp chất XVII được điều chế theo sơ đồ B, bước I, thay thế hợp chất XII bằng hợp chất XVI và thay đổi etanol cho metanol để tạo ra chất rắn màu trắng (148 g, hiệu suất 92%). ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,50-7,60 (d, 1H), 7,45-7,48 (d, 1H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,81-6,85 (d, 2H), 4,81-4,90 (t, 1H), 4,30-4,42 (d, 4H), 4,21 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,08-3,22 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: rt = 1,66 phút (UPLC), m/z = 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: (S)-metyl-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-propanoat (XVIII)

Hợp chất XVIII được điều chế theo sơ đồ B, bước J, thay thế hợp chất XIII bằng hợp chất XVII để tạo ra chất rắn màu trắng (5,2 g, hiệu suất 67%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,46-7,61 (m, 2H), 7,26 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,01 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,85 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,41 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (dd, *J*=7,9, 2,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 0,82 phút (UPLC), *m/z* = 354,2 [M+H]⁺



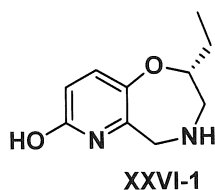
Bước A: (S)-metyl-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((4-metoxymetyl)-oxy)-metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XIX)

Bổ sung dung dịch 1M chứa NaHMDS trong THF (91 mL, 91 mmol) theo một phần vào dung dịch chứa hợp chất XVIII (21,5 g, 45,4 mmol) trong THF (175 mL), được thổi vào bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút, bổ sung MeI (1,35 mL, 21,5 mmol) theo một phần vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm thành dầu đặc, bổ sung dung dịch 1M chứa NaHMDS trong THF (363 mL, 363 mmol) vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút, làm lạnh trong bể nước đá xuống nhiệt độ 5°C, bổ sung MeI (28,4 mL, 454 mmol) vào đó theo dòng chậm. Chậu nước đá được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá xuống nhiệt độ 5°C, làm dừng bằng amoni clorua bão hòa, được chiết bằng EtOAc (5x), các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Nhiều mẻ được tinh chế làm một mẻ bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-40% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất XIX là bột màu trắng (13,4 g, hiệu suất 59%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,55-7,64 (m, 2H), 7,11-

7,24 (m, 4H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,34-4,46 (m, 4H), 4,25 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,20-1,36 (m, 6H). LC-MS: $rt = 1,79$ phút (UPLC), $m/z = 502,2$ $[M+H]^+$

Bước B: (S)-metyl-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XX)

Bổ sung nước (20 mL) vào dung dịch chứa hợp chất XIX (26,4 g, 52,6 mmol), trong diclometan (400 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. DDQ (17,9 g, 79 mmol) được bổ sung theo hai phần bằng nhau và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat 10% (1 L), chất rắn màu đen được lọc, được rửa bằng nước và DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được tách riêng, và pha nước được chiết bằng DCM (3 x 750 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được kết hợp với nhiều mẻ và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (20-100% etyl axetat/ hexan) để tạo ra hợp chất XX là chất rắn màu trắng (48,5 g, hiệu suất 57%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7,55-7,68 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,98-7,13 (m, 2H), 4,99 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,42 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,21-1,36 (m, 6H). LC-MS: $rt = 1,25$ phút (UPLC), $m/z = 382,2$ $[M+H]^+$



Bước A: (R)-1-aminobutan-2-ol (XXII-1)

Bổ sung dung dịch 7M chứa amoniac trong metanol (1L, 6,99 mol) vào bình thốt cổ đáy tròn thể tích 2L chứa (R)-etyloxiran (74,4 g, 1,03 mol) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C, khí amoniac được thổi vào đó trong 30 phút, sau đó bình phản ứng được đậy kín và được khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C, khí amoniac được thổi vào đó trong 30 phút, bình phản ứng

được đẩy kín và được khuấy trong 72 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, dầu thu được được hòa tan trong DCM và được làm bay hơi (3x) và được làm khô trong chân không để tạo ra XXII-1 là dầu trong (101 g, hiệu suất 62%, độ tinh khiết 56%). ^1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 3,44-3,47 (tdd, $J=8,0, 4,5, 3,6$ Hz, 1H), 2,68-2,72 (dd, $J=13,1, 3,5$ Hz, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 1,41-1,53 (m, 2H), 0,97-1,00 (t, 3H).

Bước B: (*R*)-1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)butan-2-ol (XXIII-1)

Bổ sung 6-clo-3-flopicolinaldehyt (10,5 g, 65,8 mmol), tiếp theo là natri triaxetoxymorohydrua (34,9 g, 165 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XXII-1 (17,6 g, 197 mmol) trong THF (200 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat 10%, được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-70% 3:1 EtOAc-EtOH/hexan) để tạo ra hợp chất XXIII-1 là chất rắn màu be (6,73 g, hiệu suất 44%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,81 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=8,6, 3,3$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,72-3,91 (m, 2H), 3,29-3,51 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,16 (br. s., 1H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,23-1,35 (m, 1H), 0,85 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,32 phút (UPLC), $m/z = 233,1 / 235,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước C: (*R*)-*tert*-butyl-7-clo-2-etyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-1)

Bổ sung kali *tert*-butoxit (4,87 g, 43,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XXIII-1 (6,73 g, 28,9 mmol) trong DMSO (55 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (600 mL), được rửa bằng nước (3x), nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (200 mL), bổ sung TEA (6,05 mL, 43,4 mmol) tiếp theo là boc-anhydrit (7,58 g, 34,7 mmol) vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn

lại thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất XXIV-1 là chất rắn màu vàng (4,71 g, hiệu suất 52%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,45 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,39-4,74 (m, 2H), 3,90-4,15 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,21-1,42 (m, 9H), 1,01 (t, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 1,15$ phút (UPLC), $m/z = 313,1 / 315,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

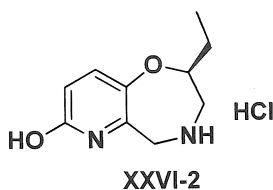
Bước D: (*R*)-*tert*-butyl 2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-1)

Dung dịch chứa hợp chất XXIV-1 (8,32 g, 26,6 mmol) trong dioxan (120 mL), được thổi vào bằng N_2 , được bổ sung $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,612 g, 1,064 mmol), 5-(*di-tert*-butylphosphanyl)-1',3',5'-triphenyl-1*H*-1,4'-bipyrazol (Bippypbos) (1,078 g, 2,128 mmol), và xesi hydroxit monohydrat (13,40 g, 80 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Nước (20 mL) được bổ sung và độ pH của pha nước được điều chỉnh tới $\sim\text{pH}$ 7 sử dụng HCl 5N, pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL), các phần chiết được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thô được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/heptan) để tạo ra hợp chất XXV-1 là chất rắn màu be (5,5 g, hiệu suất 70%). ^1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,41 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,28-4,69 (m, 2H), 3,83-4,00 (m, 1H), 3,70 (br. s., 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,44 (br. s., 9H), 1,10 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,76$ phút (UPLC), $m/z = 295,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước E: (*R*)-2-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol dihydroclorua, (XXVI-1)

Bổ sung dung dịch chứa HCl 4N trong dioxan (75 mL, 2,46 mol) vào dung dịch chứa hợp chất XXV-1 (5,50 g, 18,7 mmol) trong diclometan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, chất rắn được nghiền với diethyl ete, được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô trong chân không bằng dòng nitơ để tạo ra hợp chất

XXVI-1 là chất rắn màu trắng (4,79 g, hiệu suất 91%). ^1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,93 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,49-4,68 (m, 2H), 4,12-4,24 (m, 1H), 3,64-3,79 (m, 1H), 3,51 (dd, $J=13,7, 10,4$ Hz, 1H), 1,69-1,91 (m, 2H), 1,17 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). LC-MS: rt 0,24 phút (UPLC), $m/z = 177,0$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$



Bước A: (*S*)-1-aminobutan-2-ol (XXII-2)

Hợp chất XXII-2 được điều chế theo sơ đồ E, bước A, thay thế (*R*)-etyloxiran bằng (*S*)-etyloxiran để tạo ra dầu trong (28,9 g, hiệu suất 71%, độ tinh khiết 75%). ^1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 3,46 (tdd, $J=8,0, 4,6, 3,7$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J=12,9, 3,5$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J=13,1, 8,0$ Hz, 1H), 1,35-1,60 (m, 2H), 0,93-1,06 (m, 3H).

Bước B: (*S*)-1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)butan-2-ol (XXIII-2)

Hợp chất XXIII-2 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng hợp chất XXII-2 để tạo ra dầu trong (7,4 g, hiệu suất 48%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,81 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=8,6, 3,3$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,42 (td, $J=7,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,54-2,55 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,16 (br. s., 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,23-1,35 (m, 1H), 0,85 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,37 phút (UPLC), $m/z = 233,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước C: (*S*)-*tert*-butyl 7-clo-2-etyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-2)

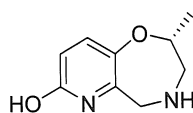
Hợp chất XXIV-2 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-2 để tạo ra dầu trong (5,2 g, hiệu suất 53%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,45 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 4,44-4,69 (m, 2H), 3,93-4,11 (m, 1H), 3,51-3,75 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,15-1,45 (m, 9H), 1,02 (t, $J=6,72$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 1,24 phút (UPLC), $m/z = 257,2 / 259,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: (*S*)-*tert*-butyl 2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-2)

Hợp chất XXV-2 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-2 để tạo ra dầu trong (0,80 g, hiệu suất 34%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,12 (br. s., 1H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,26 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,29-3,47 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,36 (d, *J*=17,5 Hz, 9H), 1,00 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,77 phút (UPLC), *m/z* = 295,3 [M+H]⁺

Bước E: (*S*)-2-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol dihydroclorua, (XXVI-2)

Hợp chất XXVI-2 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-2 để tạo ra dầu trong (0,63 g, hiệu suất 82%). ¹H NMR (MetanoL-*d*₄) δ: 7,99 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,54-4,72 (m, 2H), 4,22 (tdd, *J*=8,3, 4,1, 2,2 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J*=13,7, 2,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J*=13,8, 10,5 Hz, 1H), 1,69-1,92 (m, 2H), 1,17 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,29 phút (UPLC), *m/z* = 195,3 [M+H]⁺



XXVI-3

Bước A: (*R*)-1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)propan-2-ol (XXIII-3)

Hợp chất XXIII-3 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-2 bằng (*R*)-1-aminopropan-2-ol để tạo ra dầu màu da cam (36,0 g, hiệu suất >100%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,82 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=8,6, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (br. s., 1H), 3,83 (dd, *J*=5,7, 1,9 Hz, 2H), 3,69 (dd, *J*=11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 1,03 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LC-MS: *rt* *m/z* = 219,1 [M+H]⁺

Bước B: (*R*)-*tert*-butyl-7-clo-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-3)

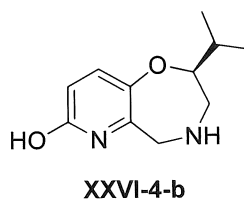
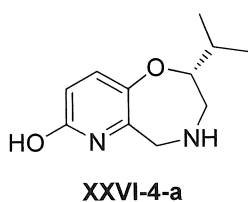
Hợp chất XXIV-3 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-3 để tạo ra dầu trong (9,5 g, hiệu suất 23%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,38-7,45 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 4,43-4,69 (m, 2H), 4,20-4,42 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 12H). LC-MS: $r_t = 1,05$ phút (UPLC), $m/z = 299,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước C: (*R*)-*tert*-butyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-3)

Hợp chất XXV-3 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-3 để tạo ra chất rắn màu da cam (6,8 g, hiệu suất 73%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,13 (br. s., 1H), 7,21 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 4,27-4,41 (m, 1H), 3,89-4,08 (m, 1H), 3,70 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 1,36 (d, $J=15,7$ Hz, 9H), 1,21 (br. s., 3H). LC-MS: $r_t = 0,65$ phút (UPLC), $m/z = 281,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: (*R*)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol dihydroclorua (XXVI-3)

Hợp chất XXVI-3 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-3 để tạo ra chất rắn màu be (6,2 g, hiệu suất 96%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,44 (br. s., 2H), 7,47 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,18 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J=6,3$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,15$ phút (UPLC), $m/z = 181,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



Bước A: 1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)-3-metylbutan-2-ol (XXIII-4)

Hợp chất XXIII-4 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng 1-amino-3-metylbutan-2-ol để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (14,4 g, hiệu suất 88%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,81 (t, $J=8,87$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=3,30, 8,62$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J=5,07$ Hz, 1H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,57 (dd, $J=3,55, 11,66$

Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=8,24, 11,53$ Hz, 1H), 2,17 (br. s., 1H), 1,52-1,63 (m, 1H), 0,83 (dd, $J=3,68, 6,72$ Hz, 6H). LC-MS: rt = 0,41 phút (UPLC), $m/z = 247,2$ $[M+H]^+$

Bước B: *tert*-butyl-7-clo-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-4)

Hợp chất XXIV-4 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-4 để tạo ra dầu trong (22,1 g, hiệu suất 84%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,43 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 4,60-4,72 (m, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 3,58-3,85 (m, 3H), 1,88 (qd, $J=6,59, 13,18$ Hz, 1H), 1,18-1,42 (m, 9H), 1,01 (dd, $J=6,59, 18,00$ Hz, 6H). LC-MS: rt = 1,25 phút (UPLC), $m/z = 271,1$ $[(M-tBu)+H]^+$. Hợp chất XXIII-4 được hòa tan trong EtOH (70 mL) và các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp tinh chế không đối xứng SCF (Chiralpak IG, 30x250mm, 5 μ) rửa giải bằng 20% EtOH, để tạo ra hợp chất XXIV-4-a là dầu màu vàng (10,3 g, 46%) và hợp chất XXIV-4-b là dầu màu vàng (10,3 g, 46%).

(*R*)-*tert*-butyl-7-clo-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-4-a)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,44 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 4,60-4,72 (m, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 3,57-3,85 (m, 3H), 1,88 (qd, $J=6,59, 13,18$ Hz, 1H), 1,17-1,43 (m, 9H), 1,01 (dd, $J=6,84, 18,00$ Hz, 6H). LC-MS: rt = 1,25 phút (UPLC), $m/z = 271,1$ $[(M-tBu)+H]^+$

(*S*)-*tert*-butyl-7-clo-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-4-b)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,44 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,36$ Hz, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 4,36 (t, $J=5,07$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=5,83, 11,15$ Hz, 1H), 3,57-3,74 (m, 2H), 3,45 (dq, $J=5,20, 6,97$ Hz, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,18-1,42 (m, 9H), 0,94-1,10 (m, 6H). LC-MS: rt = 1,25 phút (UPLC), $m/z = 271,1$ $[(M-tBu)+H]^+$

Bước C: (*R*)-*tert*-butyl-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-4-a)

Hợp chất XXV-4-a được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-4-a để tạo ra chất rắn màu trắng (4,4 g, hiệu suất 46%). ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ : 10,86-11,34 (m, 1H), 7,22 (d, $J=9,12$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J=9,12$ Hz, 1H), 4,43-4,61 (m, 1H), 4,21-4,36 (m, 1H), 3,69-3,90 (m, 1H), 3,39 (br. s., 2H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,26-1,42 (m, 9H), 0,92-1,05 (m, 6H). LC-MS: $rt = 0,86$ phút (UPLC), $m/z = 309,2$ $[M+H]^+$

(*S*)-*tert*-butyl-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-4-b)

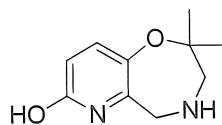
Hợp chất XXV-4-b được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-4-b để tạo ra chất rắn màu be (2,9 g, hiệu suất 72%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,06 (br. s., 1H), 7,22 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J=9,03$ Hz, 1H), 4,43-4,62 (m, 1H), 4,20-4,36 (m, 1H), 3,70-3,91 (m, 1H), 3,34-3,54 (m, 2H), 1,72-1,90 (m, 1H), 1,35 (d, $J=18,57$ Hz, 9H), 0,90-1,10 (m, 6H). LC-MS: $rt = 0,87$ phút (UPLC), $m/z = 309,3$ $[M+H]^+$

Bước D: (*R*)-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol dihydroclorua (XXVI-4-a)

Hợp chất XXVI-4-a được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-4-a để tạo ra chất rắn màu trắng (1,0 g, hiệu suất 94%). 1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,79 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J=7,60$ Hz, 2H), 3,99 (ddd, $J=2,53, 5,39, 8,05$ Hz, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,57 (dd, $J=10,77, 13,56$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J=5,58$ Hz, 1H), 1,13 (t, $J=6,59$ Hz, 6H). LC-MS: $rt = 0,35$ phút (UPLC), $m/z = 209,3$ $[M+H]^+$

(*S*)-2-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol, dihydroclorua (XXVI-4-b)

Hợp chất XXVI-4-b được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-4-b để tạo ra chất rắn màu trắng (2,4 g, hiệu suất 86%). 1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,89 (d, $J=9,12$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,07 (ddd, $J=2,03, 5,32, 10,65$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J=2,15, 13,56$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J=10,77, 13,56$ Hz, 1H), 1,95-2,14 (m, 1H), 1,03-1,23 (m, 6H). LC-MS: $rt = 0,36$ phút (UPLC), $m/z = 209,0$ $[M+H]^+$



XXVI-5

Bước A: 1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)-2-metylprop-2-ol (XXIII-5)

Hợp chất XXIII-5 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng 1-amino-2-metylpropan-2-ol để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (38,2 g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,34-7,39 (t, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,34 (s, 6H). LC-MS: rt = 0,83 phút (UPLC), m/z = 233,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: *tert*-butyl-7-clo-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-5)

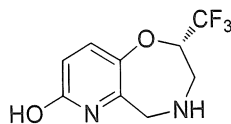
Hợp chất XXIV-5 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-5 để tạo ra chất rắn màu vàng (3,0 g, hiệu suất 65%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,13-7,23 (m, 2H), 4,58-4,63 (d, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (s, 6H). LC-MS: rt = 1,13 phút (UPLC), m/z = 313,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước C: *tert*-butyl-7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-5)

Hợp chất XXV-5 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-5 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (2,5 g, hiệu suất 53%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,57-7,18 (d, 1H), 6,24-6,27 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 6H). LC-MS: rt = 0,82 phút (UPLC), m/z = 295,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: 2,2-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazep-7-ol, dihydroclorua (XXVI-5)

Hợp chất XXVI-5 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-5 để tạo ra chất rắn màu trắng (9,4 g, hiệu suất 93%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,19 (s, 2H), 10,26 (s, 2H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). LC-MS: rt = 0,62 phút (UPLC), m/z = 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$



XXVI-6

Bước A: (*S*)-3-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (XXIII-6)

Hợp chất XXIII-6 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng (*S*)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol để tạo ra chất rắn màu trắng (5,5 g, hiệu suất 87%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,82 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,6, 3,3$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 3,81-3,94 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,35 (br. s., 1H). LC-MS: rt = 0,36 phút (UPLC), m/z = 273,1 / 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: (*S*)-*tert*-butyl-7-clo-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-6)

Hợp chất XXIV-6 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-6 để tạo ra chất rắn màu vàng (2,7 g, hiệu suất 38%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,58 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,67-4,78 (m, 1H), 4,52-4,65 (m, 1H), 3,85-4,04 (m, 2H), 1,11-1,49 (m, 9H). LC-MS: rt = 1,20 phút (UPLC), m/z = 353,2 / 355,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

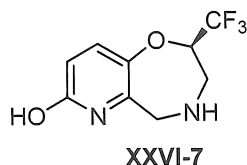
Bước C: (*S*)-*tert*-butyl-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-6)

Hợp chất XXV-6 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-6 để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (0,54 g, hiệu suất 30%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,27 (br. s., 1H), 7,31 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,53-4,75 (m, 2H), 4,36-4,47 (m, 1H), 3,98 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J=19,8$ Hz, 9H). LC-MS: rt = 0,85 phút (UPLC), m/z = 335,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: (*S*)-2-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-6)

Hợp chất XXVI-6 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-6 để tạo ra chất rắn màu be (0,33 g, hiệu suất 66%). ^1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,56 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,57-

4,63 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,99 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,76 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 1H). LC-MS: $rt = 0,30$ phút (UPLC), $m/z = 235,2$ $[M+H]^+$



Bước A: (*R*)-3-(((6-bromo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (XXIII-7)

Hợp chất XXIII-7 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng (*R*)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol để tạo ra chất rắn không màu (16,6 g, hiệu suất 97%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,69-7,77 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 6,29 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,07 (td, $J=11,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,88 (br. s., 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,34 (d, $J=1,7$ Hz, 1H). LC-MS: $rt = 0,41$ phút (UPLC), $m/z = 319,0$ $[M+H]^+$

Bước B: (*R*)-*tert*-butyl-7-bromo-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-7)

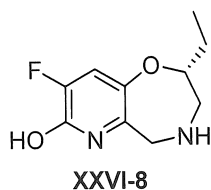
Hợp chất XXIV-7 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-7 để tạo ra dầu màu vàng (3,79 g, hiệu suất 18%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,51-7,56 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 5,07 (br. s., 1H), 4,59 (br. s., 1H), 3,92 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 1,15-1,48 (m, 9H). LC-MS: $rt = 1,22$ phút (UPLC), $m/z = 342,9$ $[M-^tBu]^+$

Bước C: (*R*)-*tert*-butyl-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-7)

Hợp chất XXV-7 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-7 để tạo ra chất rắn màu be (2,66 g, hiệu suất 83%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,81-11,85 (m, 1H), 7,30 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,33 (br. s., 1H), 4,52-4,75 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H), 3,98 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 3,72 (br. s., 1H), 1,36 (d, $J=18,3$ Hz, 9H). LC-MS: $rt = 0,84$ phút (UPLC), $m/z = 335,1$ $[M+H]^+$

Bước D: (*R*)-2-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-7)

Hợp chất XXVI-7 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-7 để tạo ra chất rắn màu be (2,24 g, hiệu suất 92%). ¹H NMR (MetanoL-d₄) δ: 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,82 (ddd, J=10,9, 6,2, 2,2 Hz, 1H), 4,39-4,67 (m, 2H), 3,97 (dd, J=13,6, 2,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=13,7, 11,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H). LC-MS: rt = 0,31 phút (UPLC), *m/z* = 235,1 [M+H]⁺



Bước A: (*R*)-1-(((6-clo-3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)amino)butan-2-ol (XXIII-8)

Hợp chất XXIII-8 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế 6-clo-3-flopicolinaldehyt bằng 6-clo-3,5-diflopicolinaldehyt để tạo ra chất rắn màu vàng (2,3 g, hiệu suất 31%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,31-7,35 (t, 1H), 4,15 (br. s., 2H), 3,97-4,01 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 2,80-2,84 (dd, 1H), 2,55-2,66 (dd, 1H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,26-1,28 (t, 3H). LC-MS: rt = 0,78 phút (UPLC), *m/z* = 251,0 [M+H]⁺

Bước B: *tert*-butyl (*R*)-7-clo-2-etyl-8-flo-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-8)

Hợp chất XXIV-8 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-8 để tạo ra dầu màu nâu (1,43 g, hiệu suất 62%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,15-7,18 (d, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 1H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,08-1,13 (t, 3H). LC-MS: rt = 1,95 phút (UPLC), *m/z* = 275,1 [M-^tBu]⁺

Bước C: *tert*-butyl (*R*)-2-etyl-8-flo-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-8)

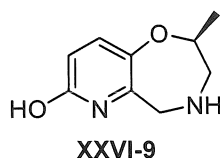
Hợp chất XXV-8 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-8 để tạo ra chất rắn màu trắng (1,1 g, hiệu suất 90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,14-7,16 (d, 1H), 4,75-4,79 (d, 1H), 4,25-4,33 (dd, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H),

3,14-3,20 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,07-1,11 (t, 3H).

LC-MS: rt = 1,24 phút (UPLC), $m/z = 313,1$ $[M+H]^+$

Bước D: (R)-2-etyl-8-flo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-8)

Hợp chất XXVI-8 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-8 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,70 g, hiệu suất 96%). 1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,36 - 7,38 (m, 1H), 4,40 - 4,44 (m, 1H), 4,27 - 4,30 (m, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,63 (m, 1H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 1,69 - 1,76 (m, 2H), 1,11 - 1,16 (m, 3H). LC-MS: rt = 0,58 phút (UPLC), $m/z = 213,1$ $[M+H]^+$



Bước A: (S)-1-(((6-bromo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)propan-2-ol (XXIII-9)

Hợp chất XXIII-9 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế 6-clo-3-flopicolinaldehyt bằng 6-bromo-3-flopicolinaldehyt và XXII-1 bằng (S)-1-aminopropan-2-ol để tạo ra chất rắn không màu (22,6 g, hiệu suất 70%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,68-7,74 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 4,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=3,7$ Hz, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 3H), 1,03 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,31 phút (UPLC), $m/z = 263,1$ / 265,1 $[M+H]^+$

Bước B: *tert*-butyl (S)-7-bromo-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat (XXIV-9)

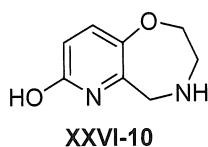
Hợp chất XXIV-9 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-9 để tạo ra dầu màu vàng (1,3 g, hiệu suất 4%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,45 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,57-4,70 (m, 1H), 4,19-4,43 (m, 1H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 1,21-1,41 (m, 12H). LC-MS: rt = 1,09 phút (UPLC), $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$;

Bước C: *tert*-butyl (S)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat (XXV-9)

Hợp chất XXV-9 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-9 để tạo ra chất rắn màu be (0,64 g, hiệu suất 60%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,19 (br. s., 1H), 7,21 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,42-4,55 (m, 1H), 4,24-4,41 (m, 1H), 3,88-4,09 (m, 1H), 3,69 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J=15,9$ Hz, 9H), 1,20 (br. s., 3H). LC-MS: $rt = 0,67$ phút (UPLC), $m/z = 281,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước D: (*S*)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, hydroclorua (XXVI-9)

Hợp chất XXVI-9 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-9 để tạo ra chất rắn màu be (0,45 g, hiệu suất 92%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,94 (br. s., 1H), 9,59 (br. s., 1H), 7,36 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J=14,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,04-4,18 (m, 2H), 3,52 (br. s., 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,21$ phút (UPLC), $m/z = 181,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



Bước A: 1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)ethan-2-ol (XXIII-10)

Hợp chất XXIII-10 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế XXII-1 bằng 2-aminopropan-1-ol để tạo ra chất rắn màu vàng (3,37 g, hiệu suất 52%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,81 (t, $J=8,74$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=3,30, 8,62$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J=5,07$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=2,03$ Hz, 2H), 3,46 (q, $J=5,32$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J=5,70$ Hz, 2H), 2,19 (br. s., 1H). LC-MS: $rt = 0,17$ phút (UPLC), $m/z = 205,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: *tert*-butyl 7-clo-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-10)

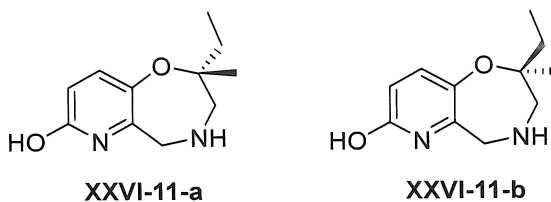
Hợp chất XXIV-10 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-10 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (2,09 g, hiệu suất 43%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,43 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 4,63 (d, $J=19,77$ Hz, 2H), 4,25 (br. s., 2H), 3,74 (br. s., 2H), 1,13-1,48 (m, 9H). LC-MS: $rt = 0,97$ phút (UPLC), $m/z = 229,2$ $((\text{M}-t\text{Bu})^+)$.

Bước C: *tert*-butyl 7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-10)

Hợp chất XXV-10 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-10 để tạo ra chất rắn màu be (1,16 g, hiệu suất 63%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,13 (br. s., 1H), 7,22 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,43 (br. s., 2H), 4,00 (br. s., 2H), 3,66 (br. s., 2H), 1,35 (d, *J*=15,4 Hz, 9H). LC-MS: *rt* = 0,58 phút (UPLC), *m/z* = 267,2 [M+H]⁺

Bước D: 2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-10)

Hợp chất XXVI-10 được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-10 để tạo ra chất rắn màu trắng (1,03 g, hiệu suất 96%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 6,96 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,10 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,99-4,19 (m, 5H), 3,55 (dt, *J*=4,5, 2,4 Hz, 2H), 2,90 (dt, *J*=4,5, 2,4 Hz, 2H). LC-MS: *rt* = 0,09 phút (UPLC), *m/z* = 167,2 [M+H]⁺



Bước A: 1-(((6-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl)amino)-2-metylbutan-2-ol (XXIII-11)

Hợp chất XXIII-11 được điều chế theo sơ đồ E, bước B, thay thế hợp chất XXII-1 bằng 1-amino-2-metylbutan-2-ol để tạo ra dầu màu nâu (12 g, hiệu suất 83%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,37-7,42 (t, 1H), 7,24-7,27 (dd, 1H), 5,20 (br. S, 2H), 4,03-4,03 (d, 2H), 2,57-2,76 (q, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,85-0,98 (t, 3H). LC-MS: *rt* = 0,72 phút (UPLC), *m/z* = 247,0 [M+H]⁺

Bước B: *tert*-butyl 7-clo-2-etyl-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-11)

Hợp chất XXIV-11 được điều chế theo sơ đồ E, bước C, thay thế hợp chất XXIII-1 bằng hợp chất XXIII-11 để tạo ra dầu màu nâu (8,0 g, hiệu suất 66%). Hợp chất XXIV-11 được sử dụng như trong bước C.

Bước C: *tert*-butyl 2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXV-11)

Hợp chất XXV-11 được điều chế theo sơ đồ E, bước D, thay thế hợp chất XXIV-1 bằng hợp chất XXIV-11 để tạo ra chất rắn màu vàng (0,64 g, hiệu suất 26%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,18-7,24 (m, 1H), 6,39-6,43 (m, 1H), 4,59-4,63 (d, 1H), 4,36-4,40 (d, 1H), 3,64-3,83 (dd, 1H), 3,43-3,48 (d, 1H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,09-1,11 (d, 3H), 0,99-1,02 (t, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 0,92$ phút (UPLC), $m/z = 309,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất XXIV-11 được hòa tan trong MeOH và các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng (Lux 5μ Celluloses-3, AXIA) rửa giải bằng gradient gồm hexan-MeOH, để tạo ra hợp chất XXIV-11-a là chất rắn màu vàng (0,27 g, 42%) và hợp chất XXIV-11-b là chất rắn màu vàng (0,265 g, 41%).

tert-butyl (*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-11-a)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,18-7,25 (m, 1H), 6,40-6,44 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 4,35-4,39 (d, 1H), 3,64-3,84 (dd, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 1,50-1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,09-1,11 (m, 3H), 0,90-1,05 (t, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 0,98$ phút (UPLC), $m/z = 253,2$ $[(\text{M-tBu})+\text{H}]^+$

tert-butyl (*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-cacboxylat (XXIV-11-b)

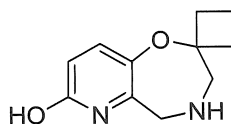
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,22-7,27 (m, 1H), 6,47-6,49 (d, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 3,65-3,85 (dd, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,10-1,11 (m, 3H), 0,99-1,03 (t, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 0,98$ phút (UPLC), $m/z = 253,2$ $[(\text{M-tBu})+\text{H}]$

Bước D: (*R*)-2-etyl-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-11-a)

Hợp chất XXVI-11-a được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-11-a để tạo ra chất rắn màu trắng (0,173 g, hiệu suất 81%). ^1H NMR (CD_3OD) δ : 7,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,35 - 4,54 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,60 - 1,85 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,04 - 1,19 (m, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 0,54$ phút (UPLC), $m/z = 209,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(*S*)-2-etyl-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol, dihydroclorua (XXVI-11-b)

Hợp chất XXVI-11-b được điều chế theo sơ đồ E, bước E, thay thế hợp chất XXV-1 bằng hợp chất XXV-11-b để tạo ra chất rắn màu trắng (0,179 g, hiệu suất 81%). ^1H NMR (CD_3OD) δ : 7,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,45 - 4,58 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,68 - 1,87 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,04 - 1,08 (m, 3H). LC-MS: $r_t = 0,54$ phút (UPLC), $m/z = 209,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



XXVI-12

Bước A: 1-(6-bromo-3-flopyridin-2-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)metanamin (XXX)

Bổ sung 6-bromo-3-flopicolinaldehyt (11,7 g, 57,6 mmol), tiếp theo là axit axetic (3,30 mL, 57,6 mmol) vào dung dịch chứa (2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (10,6 g, 63,4 mmol) trong diclometan (150 mL), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá, được bổ sung natri triaxetoxymetaphosphat (18,3 g, 86 mmol) vào đó. Chậu nước đá được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng từ từ bằng Na_2CO_3 bão hòa cho tới khi đạt tới độ pH 7, các lớp được tách riêng, pha nước được chiết bằng DCM, các phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (100% hexan sang 50% EtOAc) để tạo ra hợp chất XXX là dầu màu vàng nhạt (12,6 g, 62%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,63-7,69 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,71-3,78 (m, 9H), 3,62 (s, 2H), 2,39 (br. s., 1H). LC-MS: $r_t = 0,59$ phút (UPLC), $m/z = 355,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: 1-((((6-bromo-3-flopyridin-2-yl)metyl)(2,4-dimetoxybenzyl)amino)-metyl)xyclobutan-1-ol (XXXI-1)

Bổ sung 1-oxaspiro[2,3]hexan (0,66 g, 7,84 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XXX (1,99 g, 5,60 mmol), trong metanol (9 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được làm khô qua đêm trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất XXXI-1 là dầu màu vàng nhạt (2,3 g, 93%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,58-7,68 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,78 (d,

$J=1,2$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,73-1,90 (m, 4H), 1,42-1,57 (m, 1H), 1,08 (dt, $J=10,6, 8,9$ Hz, 1H). LC-MS: $rt = 0,78$ phút (UPLC), $m/z = 441,1$ $[M+H]^+$

Bước C: 7'-bromo-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-4',5'-dihydro-3'H-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-f][1,4]oxazepin] (XXXII-1)

Dung dịch chứa hợp chất XXXI-1 (2,30 g, 5,24 mmol), trong *N,N*-dimethylformamit (20 mL), làm lạnh xuống nhiệt độ $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, được bổ sung 60% natri hydrua (0,314 g, 7,85 mmol) theo một phần, chậu nước đá được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng H_2O , được chiết bằng EtOAc (2x), các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (100% hexan sang 100% EtOAc) để tạo ra hợp chất XXXII-1 là dầu màu vàng (1,61 g, 73%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,35-7,50 (m, 2H), 7,23 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=8,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J=4,6$ Hz, 6H), 3,67 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 1,88-2,03 (m, 4H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51 (dt, $J=10,9, 8,7$ Hz, 1H). LC-MS: $rt = 0,72$ phút (UPLC), $m/z = 421,3$ $[M+H]^+$

Bước D: 4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-4',5'-dihydro-3'H-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-f][1,4]oxazepin]-7'-ol (XXXIII-1)

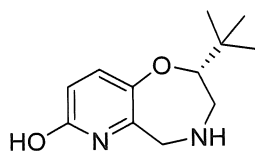
Bình thốt cổ thể tích 100 mL được thổi vào bằng N_2 , bổ sung vào đó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,176 g, 0,192 mmol) và $^t\text{BuXPhos}$ (0,326 g, 0,768 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa hợp chất XXXII-1 (1,610 g, 3,84 mmol), trong dioxan (15 mL) và KOH (0,646 g, 11,52 mmol) trong nước (15 mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường N_2 ở nhiệt độ $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được cô trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng bằng H_2O và độ pH của pha nước được điều chỉnh tới ~6 bằng HCl 1N. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3x), các phần chiết kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (100% hexan sang 100% 3:1 EtOAc-EtOH/heptan) để tạo ra hợp chất XXXIII-1 là chất rắn màu nâu nhạt (311,7 mg, 23%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,06 (br. s., 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 6,46-6,61 (m, 2H), 6,22 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J=2,7$ Hz,

6H), 3,61 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,84-1,99 (m, 4H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 1H). LC-MS: $rt = 0,55$ phút (UPLC), $m/z = 357,2$ $[M+H]^+$

Bước E: 4',5'-dihydro-3'H-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin]-7'-ol, dihydroclorua (XXVI-12)

Bổ sung axit trifloaxetic (3 mL) vào hợp chất XXXIII-1 (300 mg, 0,842 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tạo đồng sôi với $CHCl_3$ (2X). Chất rắn màu tía thô được phân thành EtOAc và 6N HCl, huyền phù được lọc, được rửa bằng H_2O và EtOAc, các lớp được tách riêng, và pha nước được cho bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn màu tía được hòa tan trong MeOH, cho bay hơi trong điều kiện áp suất giảm 2X, chất rắn được hòa tan trong môi trường tối thiểu chứa MeOH, bổ sung dietyl ete vào đó, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và bột được làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất XXVI-12 là chất rắn màu tía

(237 mg, 101%). 1H NMR (MetanoL- d_4) TM : 7,86 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24-2,35 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H). LC-MS: $rt = 0,30$ phút (UPLC), $m/z = 207,2$ $[M+H]^+$



XXVI-13

Bước A: (*R*)-1-(((6-bromo-3-flopyridin-2-yl)metyl)(2,4-dimetoxybenzyl)amino)-3,3-dimetylbutan-2-ol (XXXI-2)

Hợp chất XXXI-2 được điều chế theo sơ đồ G, bước B, thay thế hợp chất 1-oxaspiro[2,3]hexan bằng (*R*)-2-(tert-butyl)oxiran để tạo ra hợp chất XXXI-2 là chất rắn màu trắng (13,4 g, 92%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,58-7,70 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J=8,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,72 (d, $J=13,2$ Hz, 6H), 3,52-3,69 (m, 3H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,60 (dd, $J=12,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J=12,8, 9,9$ Hz, 1H), 0,75 (s, 9H). LC-MS: $rt = 0,78$ phút (UPLC), $m/z = 457,3$ $[M+H]^+$

Bước B: (R)-7-bromo-2-(*tert*-butyl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin (XXXII-2)

Hợp chất XXXII-2 được điều chế theo sơ đồ G, bước C, thay thế hợp chất XXXI-1 bằng hợp chất XXXI-2 để tạo ra hợp chất XXXII-2 là dầu màu vàng (4,69 g, 22%), chứa tạp chất 25% hợp chất XXXI-2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) TM: 7,58-7,69 (m, 1H), 7,31-7,47 (m, 2H), 7,21 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 6,45 (dd, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (d, *J*=5,4 Hz, 7H), 3,71 (s, 2H), 3,63 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,05 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J*=13,7, 10,3 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J*=12,7, 2,7 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J*=12,8, 9,9 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,75 (s, 4H). LC-MS: *rt* = 0,84 phút (UPLC), *m/z* = 437,3 [M+H]⁺

Bước C: (R)-2-(*tert*-butyl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol (XXXIII-2)

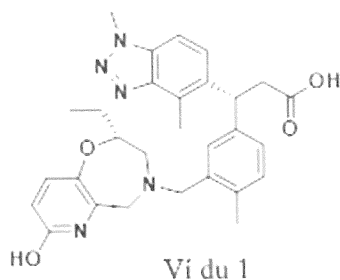
Hợp chất XXXIII-2 được điều chế theo sơ đồ G, bước D, thay thế hợp chất XXXII-1 bằng hợp chất XXXII-2 để tạo ra hợp chất XXXIII-2 là chất rắn màu vàng (1,78 g, 45%). ¹H NMR (MetanoL-*d*₄) TM: 7,43 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,50-6,58 (m, 2H), 6,41 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,69 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 3,58 (dd, *J*=10,1, 1,3 Hz, 1H), 3,20 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J*=14,1, 10,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H). LC-MS: *rt* = 0,66 phút (UPLC), *m/z* = 377,3 [M+H]⁺

Bước D: (R)-2-(*tert*-butyl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-7-ol (XXVI-13)

Hợp chất XXVI-13 được điều chế theo sơ đồ G, bước E, thay thế hợp chất XXXIII-1 bằng hợp chất XXXIII-2 để tạo ra hợp chất XXVI-13 là bột màu hồng nhạt (1,20 g, 92%). ¹H NMR (MetanoL-*d*₄) TM: 7,83 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (dd, *J*=11,0, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J*=13,4, 2,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J*=13,4, 11,0 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H). LC-MS: *rt* = 0,43 phút (UPLC), *m/z* = 223,3 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế

Ví dụ 1: Axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic



Bước A: Ethyl (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoat (XXVIII-1)

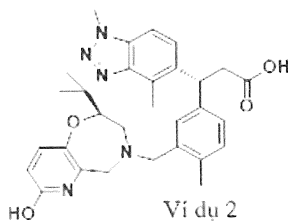
Bổ sung thionyl clorua (1,05 mL, 14,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XIV (2,64 g, 7,18 mmol) trong diclometan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và được tạo đồng sôi sử dụng cloroform (3x). Phần còn lại được hòa tan trong axetonitril (20 mL), bổ sung XXVI-1 (2,32 g, 10,06 mmol) tiếp theo là diisopropylamin (6,27 mL, 35,9 mmol) vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước (2x) và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM, được hấp thụ lên cột silicagel đóng gói sẵn và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, 120g, Gold) rửa giải bằng gradient gồm 50% hexan-3:1EtOAc/EtOH sang 100% 3:1 EtOAc/EtOH (20 phút) để tạo ra hợp chất XXVIII-1 là bột màu trắng (3,70 g, hiệu suất 95%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,13 (br. s., 1H), 7,42-7,57 (m, 2H), 7,26 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,25 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,83 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,92 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,87 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,54-2,71 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,05-1,15 (m, 1H), 1,01 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,80 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,74 phút (UPLC), *m/z* = 544,2 [*M*+*H*]⁺

Bước B: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Bổ sung dung dịch 5M chứa NaOH (5,44 mL, 27,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất XXVIII-1 (3,70 g, 6,81 mmol) trong etanol (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được hòa tan trong H₂O (xấp xỉ 20mL), được làm lạnh xuống nhiệt độ 5 °C, và độ pH được điều chỉnh tới pH 5-6 sử dụng dung dịch chứa HCl 6N (bổ sung từng giọt). Chất rắn được lọc, được rửa bằng H₂O, và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra ví dụ 1 là chất rắn màu trắng (3,21 g, hiệu suất 91%). ¹H NMR (MetanoL-d₄) TM: 7,52 (q, J=8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 3H), 6,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,96 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,08 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J=4,8 Hz, 4H), 3,03-3,22 (m, 3H), 2,94 (br. s., 1H), 2,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,44-1,59 (m, 1H), 1,23-1,38 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,62 phút (UPLC), m/z = 516,2 [M+H]⁺

Theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 ở trên và thay thế các tác nhân phản ứng thích hợp, vật liệu khởi đầu và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các hợp chất sau theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 2: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



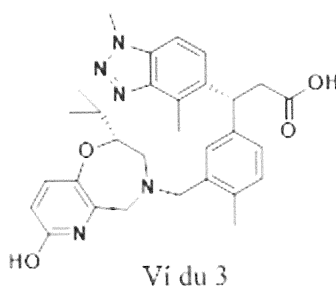
Bước A: Etyl (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-4)

Hợp chất XXVIII-4 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-4-b để tạo ra chất rắn màu vàng (0,181 g, hiệu suất 68%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,45-7,59 (m, 2H), 7,24 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,25 (br. s., 1H), 4,80 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,65-3,96 (m, 4H), 3,44-3,57 (m, 3H), 3,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,59-2,77 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,00 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,65-0,88 (m, 6H). LCMS: $r_t = 1,16$ phút (UPLC), $m/z = 558,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((S)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 2 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-4 để tạo ra chất rắn màu vàng (0,057 g, hiệu suất 60%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,63 (br. s., 2H), 7,44-7,57 (m, 2H), 7,25 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,07 (br. s., 2H), 6,24 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66-3,90 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 3H), 3,04 (d, $J=7,53$ Hz, 2H), 2,60-2,76 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (dd, $J=6,27, 12,80$ Hz, 1H), 0,82 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J=6,78$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,950$ phút (UPLC), $m/z = 530,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 3: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



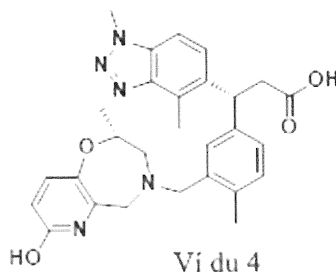
Bước A: Etyl (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-5)

Hợp chất XXVIII-5 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-4-a để tạo ra chất rắn màu trắng (0,104 g, hiệu suất 70%). ^1H NMR (DMSO-d_6) $^{\text{TM}}$: 11,30 (br. s., 1H), 7,40-7,57 (m, 2H), 7,24 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 6,24 (br. s., 1H), 4,82 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 3,44-3,57 (m, 3H), 3,08-3,16 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (br. s., 2H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 1,00 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,66 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 1,14$ phút (UPLC), $m/z = 558,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic

Ví dụ 3 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-5 để tạo ra chất rắn màu vàng (0,054 g, hiệu suất 54%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 11,66 (br. s., 2H), 7,39-7,57 (m, 2H), 7,24 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,24 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,64-3,90 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 3H), 3,03 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (br. s., 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29-1,41 (m, 1H), 0,78 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,65 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,877$ phút (UPLC), $m/z = 504,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 4: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic



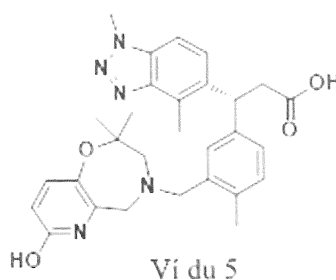
Bước A: Ethyl (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoat (XXVIII-6)

Hợp chất XXVIII-6 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-3 để tạo ra bột màu da cam nhạt (0,196 g, hiệu suất 100%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,47-7,58 (m, 2H), 7,26 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 6,24 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,83 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,96-4,08 (m, 1H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,15 (dd, *J*=8,0, 3,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,55-2,73 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,98-1,05 (m, 6H). LC-MS: *rt* = 0,69 phút (UPLC), *m/z* = 530,2 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic

Ví dụ 4 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-6 để tạo ra dầu màu da cam (0,136 g, hiệu suất 95%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,65 (br. s., 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,27 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 6,25 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,81 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 1H), 3,87 (d, *J*=15,0 Hz, 1H), 3,67 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,97-3,13 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,60 (dd, *J*=14,2, 9,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,02 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,57 phút (UPLC), *m/z* = 502,2 [M+H]⁺

Ví dụ 5: Axit (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic



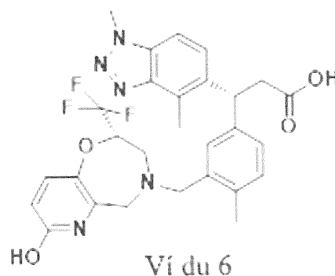
Bước A: Ethyl (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoat (XXVIII-12)

Hợp chất XXVIII-12 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-5 để tạo ra dầu màu da cam (0,152 g, hiệu suất 100%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,49-7,55 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,04-7,17 (m, 4H), 6,24 (br. s., 1H), 4,83 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,53 (d, *J*=6,6 Hz, 4H), 3,15 (dd, *J*=10,0, 8,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,93-1,05 (m, 9H). LC-MS: *rt* = 0,81 phút (UPLC), *m/z* = 544,3 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic

Ví dụ 5 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-12 để tạo ra chất rắn màu da cam nhạt (0,140 g, hiệu suất 76%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,58 (br. s., 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 4H), 6,24 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,81 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,53 (d, *J*=6,8 Hz, 4H), 3,35 (br. s., 2H), 2,93-3,14 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=13,2 Hz, 6H). LC-MS: *rt* = 0,66 phút (UPLC), *m/z* = 516,4 [M+H]⁺

Ví dụ 6: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Ví dụ 6

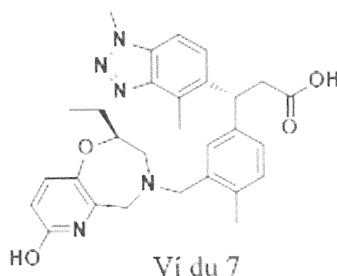
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-16)

Hợp chất XXVIII-16 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-6 để tạo ra dầu màu vàng (0,159 g, hiệu suất 83%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) TM: 11,32 (br. s., 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,39 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,34 (br. s., 1H), 4,77-4,90 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,91 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,79 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H), 2,95 (br. s., 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,00 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 1,06 phút (UPLC), *m/z* = 584,4 [*M*+*H*]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 6 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-16 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,072 g, hiệu suất 49%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,80 (br. s., 2H), 7,53 (q, *J*=8,79 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=9,38 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03-7,12 (m, 2H), 6,33 (d, *J*=9,38 Hz, 1H), 4,72-4,92 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,06 (d, *J*=15,21 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*=14,95 Hz, 1H), 3,52-3,64 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 0,94 phút (UPLC), *m/z* = 556,4 [*M*+*H*]⁺

Ví dụ 7: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



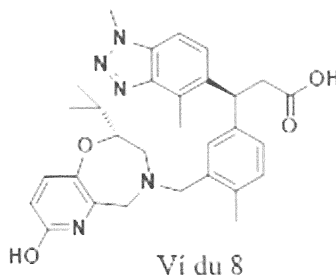
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-18)

Hợp chất XXVIII-18 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-2 để tạo ra bột không màu (0,250 g, hiệu suất 84%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,53-7,57 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,25 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,03-7,13 (m, 3H), 6,24 (br. s., 1H), 4,81 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,92 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=13,7 Hz, 2H), 3,51 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,14 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (br. s., 1H), 1,25 (br. s., 1H), 1,01 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,85 (t, *J*=5,8 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,75 phút (UPLC), *m/z* = 544,5 [*M*+*H*]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 7 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-18 để tạo ra chất rắn màu nâu (0,182 g, hiệu suất 77%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,77 (br. s., 2H), 7,54 (d, *J*=8,62 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,87 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=9,38 Hz, 1H), 6,96-7,13 (m, 3H), 6,24 (d, *J*=9,12 Hz, 1H), 4,79 (t, *J*=7,86 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,41-3,58 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,10-1,21 (m, 1H), 0,82-0,92 (m, 3H). LC-MS: rt = 0,62 phút (UPLC), *m/z* = 516,5 [*M*+*H*]⁺

Ví dụ 8: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-9)

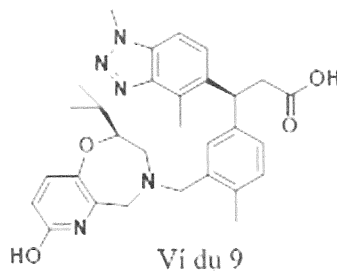
Hợp chất XXVIII-9 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-4-a để tạo ra chất rắn màu trắng (0,263 g, hiệu suất 92%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,51-7,56 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,14-6,33 (m, 1H), 4,80 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,16-4,28 (m, 3H), 3,85 (d, *J*=15,0 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,43-3,56 (m, 6H), 3,14 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 5H), 2,13-2,26 (m, 3H), 1,39-1,53 (m, 1H), 0,82 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,69 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,76 phút (UPLC), *m/z* = 544,5 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 8 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-9 để tạo ra chất rắn màu nâu (0,178 g, hiệu suất 66%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,56-11,84 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,23 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,78 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,17-4,29 (m, 3H), 3,84 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,41-3,55 (m, 3H), 2,94-3,09 (m, 2H), 2,59-2,77 (m, 5H), 2,13-2,27 (m, 3H), 1,40-1,54

(m, 1H), 0,82 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,70 (d, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS: = 0,68 phút (UPLC), $m/z = 530,5$ $[M+H]^+$

Ví dụ 9: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-10)

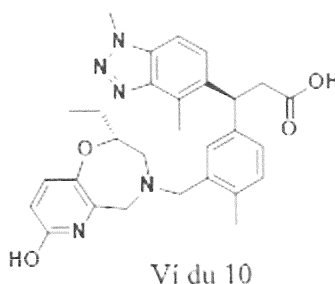
Hợp chất XXVIII-10 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-4-b để tạo ra chất rắn màu trắng (0,267 g, hiệu suất 90%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,52 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,10-6,36 (m, 1H), 4,82 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,16-4,29 (m, 3H), 3,85 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,68 (br d, J=15,2 Hz, 1H), 3,42-3,57 (m, 6H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 3H), 1,29-1,43 (m, 1H), 0,77 (br d, J=6,6 Hz, 3H), 0,65 (br d, J=6,6 Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,74 phút (UPLC), $m/z = 544,5$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 9 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVIII-10 để tạo ra chất rắn màu nâu (0,198 g, hiệu suất 72%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,53-11,92 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,23 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,79 (t, J=7,9

Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 3,42-3,57 (m, 3H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,29-1,43 (m, 1H), 0,77 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,65 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,67$ phút (UPLC), $m/z = 530,5$ $[M+H]^+$

Ví dụ 10: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-11)

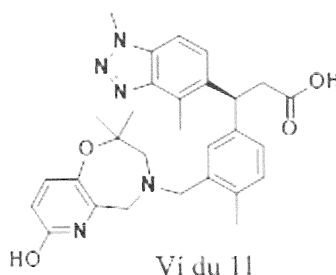
Hợp chất XXVIII-11 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-2 để tạo ra bột màu trắng (0,150 g, hiệu suất 95%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,47-7,58 (m, 2H), 7,26 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,03-7,13 (m, 3H), 6,25 (br. s., 1H), 4,81 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,87 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=14,4$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,17 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,54-2,69 (m, 2H), 2,47 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (dd, $J=14,6, 7,2$ Hz, 1H), 1,12 (br. s., 1H), 0,85 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,71$ phút (UPLC), $m/z = 530,3$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 10 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-11 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,091 g, hiệu suất 61%). 1H NMR (DMSO- d_6)

δ : 11,63 (br. s., 2H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,26 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,25 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,79 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,86 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=14,4$ Hz, 2H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,05 (dd, $J=7,7, 2,9$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 2H), 2,47 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,29-1,43 (m, 1H), 1,12 (ddd, $J=13,9, 7,4, 4,3$ Hz, 1H), 0,85 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,63$ phút (UPLC), $m/z = 516,2$ $[M+H]^+$

Ví dụ 11: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-propanoat (XXVIII-13)

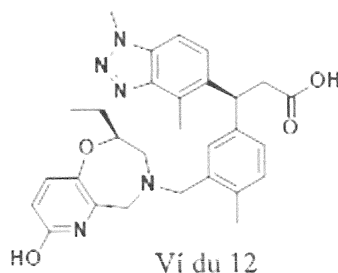
Hợp chất XXVIII-13 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-5 để tạo ra dầu màu da cam (0,202 g, hiệu suất 100%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,49-7,55 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,04-7,16 (m, 4H), 6,24 (br. s., 1H), 4,84 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,53 (d, $J=7,4$ Hz, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (br. s., 1H), 0,97 (d, $J=11,4$ Hz, 6H). LC-MS: $rt = 0,76$ phút (UPLC), $m/z = 530,3$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 11 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-13 để tạo ra chất rắn màu da cam nhạt (0,165 g, hiệu suất 86%). 1H NMR

(DMSO- d_6) δ : 11,61 (br. s., 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,03-7,16 (m, 4H), 6,24 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,81 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,53 (d, $J=6,8$ Hz, 4H), 2,97-3,14 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 0,97 (d, $J=13,2$ Hz, 6H). LC-MS: $rt = 0,67$ phút (UPLC), $m/z = 516,4$ $[M+H]^+$

Ví dụ 12: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-19)

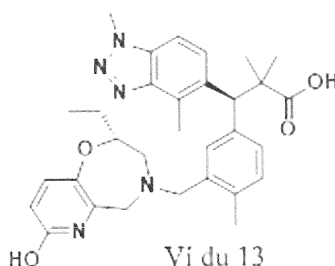
Hợp chất XXVIII-19 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-2 để tạo ra bột không màu (0,300 g, hiệu suất 80%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,54 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 6,24 (br. s., 1H), 4,83 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,86 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,63-3,74 (m, 2H), 3,40-3,57 (m, 5H), 3,31 (s, 1H), 3,16 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54-2,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (dd, $J=14,1, 7,0$ Hz, 1H), 0,79 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,70$ phút (UPLC), $m/z = 530,6$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 12 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-19 để tạo ra chất rắn màu nâu (0,152 g, hiệu suất 56%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,65 (br. s., 2H), 7,54 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=9,12$

Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 3H), 6,24 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J=7,73$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,86 (d, $J=14,70$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J=14,45$ Hz, 2H), 3,43-3,57 (m, 2H), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,27-1,40 (m, $J=7,20$, 14,60 Hz, 1H), 1,04-1,13 (m, 1H), 0,74-0,83 (m, 3H). LC-MS: $rt = 0,63$ phút (UPLC), $m/z = 516,5$ $[M+H]^+$

Ví dụ 13: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetyl propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-2)

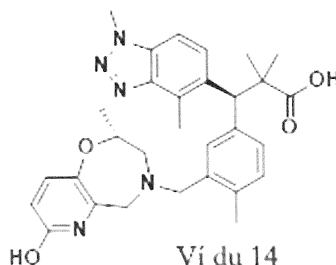
Hợp chất XXVIII-2 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX để tạo ra bột màu vàng (0,187 g, hiệu suất 63%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,40 (s, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,26 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,01-7,15 (m, 3H), 6,24 (br. s., 1H), 4,73 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,88 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 3,59-3,76 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,37-3,43 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (d, $J=18,1$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 0,83 (t, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 1,15$ phút (UPLC), $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetyl propanoic

Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (0,143 g, 5,97 mmol) trong nước (1 mL) vào huyền phù chứa hợp chất XXVIII-2 (0,167 g, 0,29 mmol) trong metanol (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, dung môi được làm bay hơi tới trạng thái khô, chất rắn còn lại được hòa tan trong nước (10 mL) và độ pH của dung dịch được điều chỉnh bằng HCl 1N tới độ pH 5-6. Chất kết tủa màu trắng được chiết bằng ethyl axetat (3x), các phần chiết được kết hợp, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thô được hòa tan trong diclometan, được hấp thụ sơ bộ lên tiền cột nhồi silicagel và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% 3:1 EtOAc/EtOH-hexan) để tạo ra ví dụ 13 là chất rắn màu trắng (0,143 g, hiệu suất 84%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,77 (br. s., 2H), 7,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,01-7,12 (m, 3H), 6,26 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,88 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 3,58-3,74 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,55-2,68 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,27-1,37 (m, 1H), 1,19-1,27 (m, 6H), 1,03 (ddd, $J=13,9, 7,4, 4,0$ Hz, 1H), 0,83 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,83$ phút (UPLC), $m/z = 544,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 14: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-3)

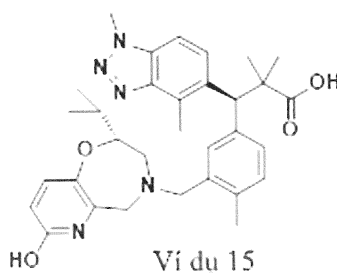
Hợp chất XXVIII-3 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-3 để tạo ra bột màu da cam (7,43 g, hiệu suất 99%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,11 (br. s., 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,26 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,25 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,88 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=14,7$

Hz, 1H), 3,53 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,66 (s, 4H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,27 (d, $J=17,2$ Hz, 6H), 0,97 (d, $J=6,1$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,75$ phút (UPLC), $m/z = 544,2$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 14 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-3 để tạo ra bột màu vàng da cam (2,65 g, hiệu suất 36%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,78 (br. s., 2H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,26 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,88 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (d, $J=17,7$ Hz, 6H), 0,96 (d, $J=6,3$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,69$ phút (UPLC), $m/z = 530,3$ $[M+H]^+$

Ví dụ 15: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-7)

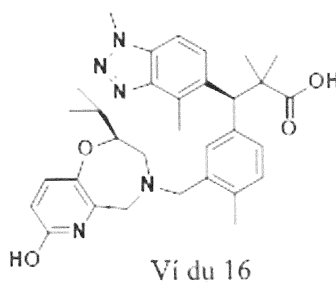
Hợp chất XXVIII-7 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-4-a để tạo ra chất rắn màu be (0,284 g, hiệu suất 93%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,60-7,65 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,25 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,25 (br. s., 1H), 4,74 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,82-

3,90 (m, 1H), 3,72 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,66 (s, 5H), 2,22 (s, 3H), 1,42 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 1,21-1,32 (m, 6H), 0,84-0,90 (m, 3H), 0,81 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,82$ phút (UPLC), $m/z = 572,5$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 15 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-7 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,201 g, hiệu suất 69%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,54-11,97 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,26 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 3H), 3,86 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 3,41-3,56 (m, 3H), 2,59-2,73 (m, 5H), 2,15-2,29 (m, 3H), 1,34-1,48 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,80 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,77$ phút (UPLC), $m/z = 558,5$ $[M+H]^+$

Ví dụ 16: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Ví dụ 16

Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-8)

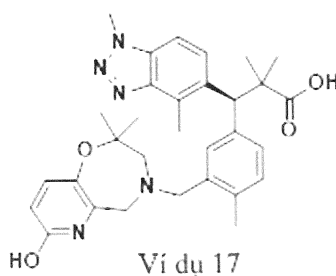
Hợp chất XXVIII-8 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-4-b để tạo ra chất rắn màu be (0,305

g, hiệu suất 100%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,49-7,58 (m, 2H), 7,23 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,12-6,34 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,17-4,29 (m, 3H), 3,84 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,70 (br d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,44-3,58 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,57-2,69 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,18-1,31 (m, 6H), 0,82-0,89 (m, 3H), 0,78 (br d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,69 (br d, $J=6,6$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,82$ phút (UPLC), $m/z = 572,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 16 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-8 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,222 g, hiệu suất 71%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,69-11,90 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,25 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,24 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18-4,30 (m, 3H), 3,85 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 3,43-3,57 (m, 3H), 2,59-2,71 (m, 5H), 2,15-2,27 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,14-1,21 (m, 3H), 0,78 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,77$ phút (UPLC), $m/z = 558,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 17: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



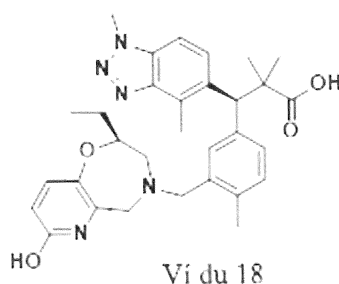
Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-14)

Hợp chất XXVIII-14 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-5 để tạo ra chất rắn màu da cam nhạt (0,185 g, hiệu suất 96%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,57-7,61 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,24 (br. s., 1H), 4,25 (s, 3H), 3,51-3,60 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,54 (br. s., 1H), 2,22 (s, 3H), 1,21-1,32 (m, 8H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). LC-MS: $rt = 0,85$ phút (UPLC), $m/z = 558,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,2-dimetyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 17 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-14 để tạo ra chất rắn màu da cam nhạt (0,121 g, hiệu suất 65%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,66 (br. s., 2H), 7,64 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,02-7,19 (m, 4H), 6,23 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,35 (br. s., 4H), 2,65 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,16-1,30 (m, 6H), 0,97 (d, $J=19,0$ Hz, 6H). LC-MS: $rt = 0,79$ phút (UPLC), $m/z = 544,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 18: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



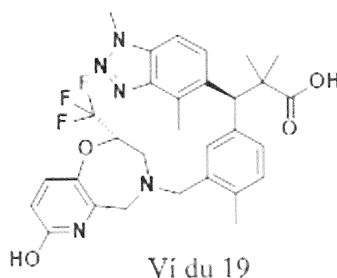
Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-15)

Hợp chất XXVIII-15 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-2 để tạo ra chất rắn màu be (0,079 g, hiệu suất 38%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,52-7,67 (m, 2H), 7,27 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,02-7,16 (m, 3H), 6,25 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,89 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,21-1,40 (m, 7H), 0,85 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,79$ phút (UPLC), $m/z = 558,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 18 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-15 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,035 g, hiệu suất 36%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,77 (br. s., 2H), 7,52-7,68 (m, 2H), 7,29 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,03-7,16 (m, 3H), 6,26 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,90 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,33 (dd, $J=15,0, 7,4$ Hz, 1H), 1,18-1,30 (m, 6H), 1,05-1,16 (m, 1H), 0,84 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). LC-MS: $r_t = 0,74$ phút (UPLC), $m/z = 544,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 19: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



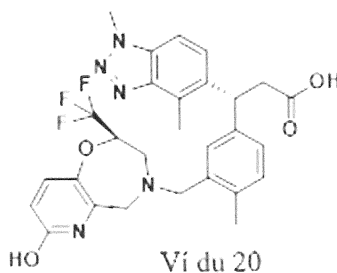
Ví dụ 19

Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-17)

Hợp chất XXVIII-17 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-6 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,221 g, hiệu suất 66%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,67 (d, $J=8,87$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=1,27$ Hz, 1H), 7,04-7,15 (m, 2H), 6,34 (br. s., 1H), 4,70-4,82 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,07 (d, $J=15,21$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=15,21$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J=3,80$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,95 (d, $J=5,58$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (d, $J=4,82$ Hz, 6H). LC-MS: rt = 1,19 phút (UPLC), m/z = 598,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 19 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-17 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,091 g, hiệu suất 42%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,78 (br. s., 2H), 7,73 (d, $J=8,62$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,87$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=9,38$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,33 (d, $J=9,13$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (d, $J=15,21$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=14,95$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J=4,56$ Hz, 2H), 2,92-2,99 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, $J=4,82$ Hz, 6H). LC-MS: rt = 1,11 phút (UPLC), m/z = 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 20: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



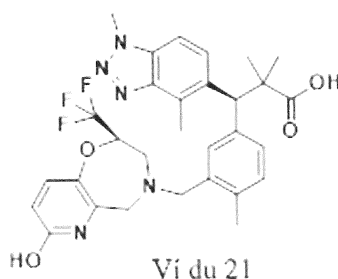
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-20)

Hợp chất XXVIII-20 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-7 để tạo ra bột màu be (0,600 g, hiệu suất 77%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,42-7,53 (m, 2H), 7,38 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,33 (br. s., 1H), 4,82 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,91 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,14 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,94 (br. s., 2H), 2,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,18 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 0,99 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 1,06$ phút (UPLC), $m/z = 584,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 20 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-20 để tạo ra chất rắn màu nâu (0,420 g, hiệu suất 74%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,70 (br. s., 2H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,38 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,33 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,73-4,90 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,80 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,96 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: $\text{rt} = 0,92$ phút (UPLC), $m/z = 556,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 21: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



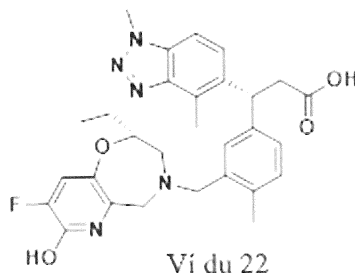
Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-21)

Hợp chất XXVIII-21 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-7 để tạo ra bột màu be (0,270 g, hiệu suất 86%). LC-MS: $rt = 1,09$ phút (UPLC), $m/z = 598,4$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 21 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-21 để tạo ra chất rắn không màu (0,235 g, hiệu suất 89%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,69-11,90 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,32 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,78-4,87 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,03-4,14 (m, 1H), 3,79 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,53-3,61 (m, 2H), 2,95 (br d, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,23 (d, $J=16,1$ Hz, 6H). LC-MS: $rt = 1,12$ phút (UPLC), $m/z = 584,4$ $[M+H]^+$

Ví dụ 22: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-8-flo-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-8-flo-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-22)

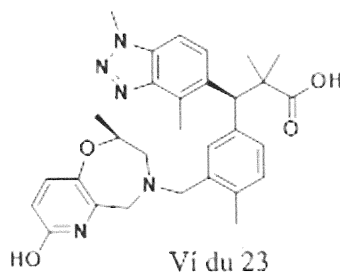
Hợp chất XXVIII-22 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXVI-8 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,157 g, hiệu suất 81%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,02 (br. s., 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 4,82 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,64-3,88 (m, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,13 (dd, $J=8,1, 2,4$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (br. s., 2H), 2,20

(s, 4H), 1,24-1,40 (m, 1H), 1,00 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,77 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,78 phút (UPLC), $m/z = 562,4$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-8-flo-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 22 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-22 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,114 g, hiệu suất 76%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,00 (br. s., 2H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 4,80 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,65-3,92 (m, 3H), 3,44-3,56 (m, 2H), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,22-1,38 (m, 1H), 0,98-1,13 (m, 1H), 0,77 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,65 phút (UPLC), $m/z = 534,3$ $[M+H]^+$

Ví dụ 23: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (XXVIII-23)

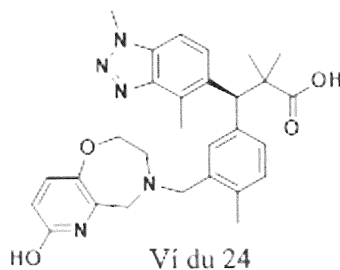
Hợp chất XXVIII-23 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-9 để tạo ra dầu không màu (0,330 g, hiệu suất 100%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,52-7,65 (m, 2H), 7,27 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,24 (br. s., 1H), 4,75 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,03 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,89 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,46-3,59 (m, 2H),

3,41 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,21-1,32 (m, 6H), 0,99-1,09 (m, 3H). LC-MS: rt = 0,74 phút (UPLC), $m/z = 544,4 [M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 23 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-23 để tạo ra chất rắn không màu (0,230 g, hiệu suất 72%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,78 (br s, 2H), 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 6,25 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 1H), 3,90 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 3,46-3,58 (m, 2H), 2,55-2,73 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,03 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS: rt = 0,68 phút (UPLC), $m/z = 530,5 [M+H]^+$

Ví dụ 24: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanonate (XXVIII-24)

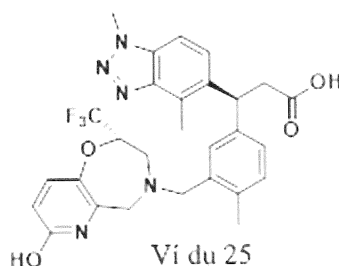
Hợp chất XXVIII-24 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XX và hợp chất XXVI-1 bằng hợp chất XXVI-10 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,128 g, hiệu suất 98%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,53-7,66 (m, 2H), 7,28 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 6,26 (br. s., 1H), 4,75 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,79 (br. s.,

2H), 2,68 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,21-1,30 (m, 6H). LC-MS: rt = 0,69 phút (UPLC), m/z = 530,4 $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-2,2-dimetylpropanoic

Ví dụ 24 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-24 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,071 g, hiệu suất 64%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,78 (br. s, 2H), 7,69 (d, $J=8,80$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,80$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,27 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,89-3,93 (m, 2H), 3,79 (q, $J=14,80$ Hz, 2H), 3,54 (q, $J=13,5$ Hz, 2H), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). LC-MS: rt = 0,64 phút (UPLC), m/z = 516,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 25: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-25)

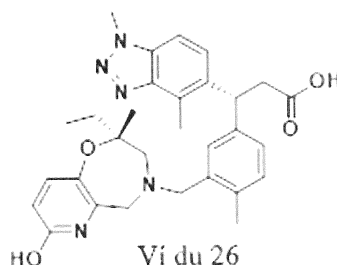
Hợp chất XXVIII-25 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-6 để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (0,248 g, hiệu suất 98%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,47-7,54 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 6,33 (br. s., 1H), 4,78-4,89 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,08 (d, $J=14,9$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,16 (d, $J=7,8$

Hz, 2H), 2,95 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: $rt = 1,00$ phút (UPLC), $m/z = 570,3$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 25 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-25 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,092 g, hiệu suất 38%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,88 (br. s., 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,32 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,72-4,92 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 3,78 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 2,91-3,13 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: $rt = 0,90$ phút (UPLC), $m/z = 556,3$ $[M+H]^+$

Ví dụ 26: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic



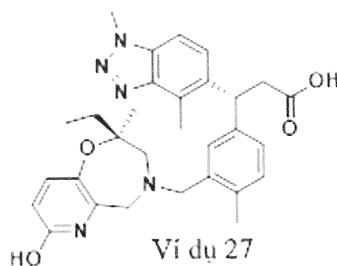
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-26)

Hợp chất XXVIII-26 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-11-a để tạo ra chất rắn màu be nhạt (0,177 g, hiệu suất 77%). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,61-11,63 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 6,98-7,18 (m, 4H), 6,23 (br. s., 1H), 4,83 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,45-3,58 (m, 4H), 3,06-3,23 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,22-1,38 (m, 1H), 1,09-1,21 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,53 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: $rt = 0,84$ phút (UPLC), $m/z = 558,4$ $[M+H]^+$

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic

Ví dụ 26 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-26 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,072 g, hiệu suất 46%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,60 (br. s., 2H), 7,36-7,54 (m, 2H), 7,04-7,15 (m, 4H), 6,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,80 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,46-3,58 (m, 4H), 2,96-3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,09-1,37 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 4H), 0,52 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,70 phút (UPLC), *m/z* = 530,4 [M+H]⁺

Ví dụ 27: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic



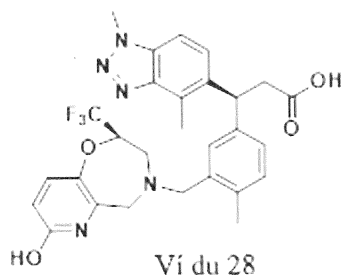
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-27)

Hợp chất XXVIII-27 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-11-b để tạo ra chất rắn màu be nhạt (0,161 g, hiệu suất 77%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,40-7,55 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 4H), 6,23 (br. s., 1H), 4,82 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,44-3,59 (m, 4H), 3,06-3,23 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,12-1,25 (m, 1H), 1,02 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,53 (t, *J*=7,3 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,84 phút (UPLC), *m/z* = 558,4 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-2-etyl-7-hydroxy-2-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic

Ví dụ 27 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-27 để tạo ra chất rắn màu be (0,067 g, hiệu suất 46%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,58 (br. s., 2H), 7,38-7,56 (m, 2H), 7,03-7,16 (m, 4H), 6,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,80 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,46-3,58 (m, 4H), 2,97-3,13 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,11-1,42 (m, 2H), 0,77-0,90 (m, 4H), 0,53 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,70 phút (UPLC), *m/z* = 530,4 [M+H]⁺

Ví dụ 28: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic



Ví dụ 28

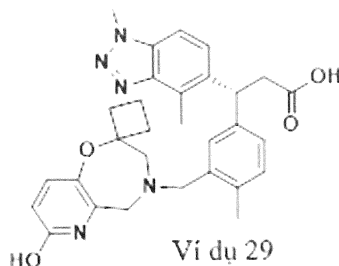
Bước A: Metyl (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*S*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-28)

Hợp chất XXVIII-28 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XIV bằng XVIII, và hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-7 để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (0,228 g, hiệu suất 90%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,37 (br. s., 1H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,33 (br. s., 1H), 4,75-4,88 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 1H), 3,78 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,51-3,66 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,06-3,26 (m, 2H), 2,94 (br. s., 2H), 2,69-2,80 (m, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 1,00 phút (UPLC), *m/z* = 570,3 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*S*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-7-hydroxy-2-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic

Ví dụ 28 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-28 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,051 g, hiệu suất 28%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,71 (br. s., 2H), 7,53 (q, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,32 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,75-4,89 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,73-4,10 (m, 2H), 3,58 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 2,89-3,15 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: *rt* = 0,74 phút (UPLC), *m/z* = 556,3 [*M*+*H*]⁺

Ví dụ 29: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7'-hydroxy-3'*H*-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4'(5'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic



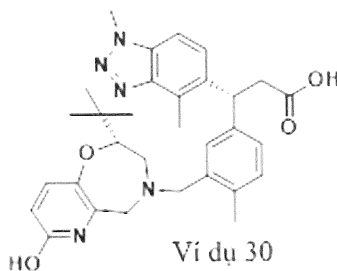
Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7'-hydroxy-3'*H*-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4'(5'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoat (XXVIII-29)

Hợp chất XXVIII-29 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-12 để tạo ra chất rắn màu be nhạt (0,117 g, hiệu suất 47%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,20 (br. s., 1H), 8,14 (s, 1H), 7,42-7,57 (m, 2H), 7,23 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,24 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,84 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,07-3,22 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,02 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). LC-MS: *rt* = 0,80 phút (UPLC), *m/z* = 556,4 [*M*+*H*]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-((7'-hydroxy-3'*H*-spiro[xyclobutan-1,2'-pyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4'(5'*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanonic

Ví dụ 29 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-29 để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (0,028 g, hiệu suất 24%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,52 (br. s., 1H), 7,41-7,55 (m, 2H), 7,23 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 6,24 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,82 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,55 (d, *J*=12,5 Hz, 4H), 2,96-3,13 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,45-1,68 (m, 3H), 0,95-1,11 (m, 1H). LC-MS: *rt* = 0,66 phút (UPLC), *m/z* = 528,4 [M+H]⁺

Ví dụ 30: Axit (*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(*tert*-butyl)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic



Bước A: Etyl (*R*)-3-(3-(((*R*)-2-(*tert*-butyl)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)metyl)-4-metylphenyl)-3-(1,4-dimetyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoat (XXVIII-30)

Hợp chất XXVIII-30 được điều chế theo sơ đồ F, bước A, thay thế hợp chất XXVI-1 bằng XXV1-13 để tạo ra chất rắn màu be (0,155 g, hiệu suất 83%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,26 (br. s., 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 3H), 6,23 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,81 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,81-3,97 (m, 3H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,12 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 2,80 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (dd, *J*=13,8, 10,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,00 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,74 (s, 9H). LC-MS: *rt* = 0,84 phút (UPLC), *m/z* = 572,4 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(3-((*R*)-2-(*tert*-butyl)-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanoic

Ví dụ 30 được điều chế theo sơ đồ F, bước B, thay thế hợp chất XXVIII-1 bằng XXVIII-30 để tạo ra chất rắn màu trắng (0,105 g, hiệu suất 95%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,66 (br. s., 2H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,24 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,79 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,91 - 3,68 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 3,01 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 2,81 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (dd, *J*=10,3, 13,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,74 (s, 9H). LC-MS: rt = 0,74 phút (UPLC), *m/z* = 544,2 [M+H]⁺

Ví dụ 31: Axit (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể

Bước A: Etyl (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoat, vô định hình

Hợp chất XXVIII-31, etyl este, được điều chế theo ví dụ 1, bước A, để tạo ra chất rắn màu be (143,8 g, hiệu suất 65%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10,9-11,7 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, *J*=8,6 Hz), 7,25 (d, 1H, *J*=9,4 Hz), 7,0-7,2 (m, 3H), 6,2-6,3 (m, 1H), 4,82 (t, 1H, *J*=8,0 Hz), 4,23 (s, 3H), 3,8-4,0 (m, 3H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,14 (dd, 2H, *J*=4,1, 7,9 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,62 (br d, 2H, *J*=10,9 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,2 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, *J*=7,1 Hz), 0,79 (t, 3H, *J*=7,4 Hz). LCMS: rt = 0,75 phút (UPLC), *m/z* = 544,5 [M+H]⁺

Bước B: Axit (*R*)-3-(1,4-dimethyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((*R*)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic, vô định hình

Hợp chất XXVIII-31, axit tự do, được điều chế theo ví dụ 1, bước B, để tạo ra chất rắn màu be (122,9 g, hiệu suất 90%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11,5-11,9 (m, 2H),

7,54 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,0-7,1 (m, 3H), 6,24 (d, 1H, $J=9,3$ Hz), 4,80 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 4,23 (s, 3H), 3,87 (d, 1H, $J=14,7$ Hz), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,03 (dd, 2H, $J=7,8, 12,2$ Hz), 2,74 (s, 3H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (dd, 1H, $J=7,1, 15,4$ Hz), 1,0-1,1 (m, 1H), 0,79 (t, 3H, $J=7,3$ Hz). LCMS: $rt = 0,63$ phút (UPLC), $m/z = 516,5$ $[M+H]^+$

Bước C: Axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic, tinh thể

Hỗn hợp của XXVIII-31, axit tự do, vô định hình (3,02 g, 5,58 mmol) và axetonitril (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 20 phút và sau đó, được làm lạnh xuống nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng axetonitril (3 x 10mL) và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra hợp chất ví dụ 31 là chất rắn màu trắng tinh thể (2,55 g, hiệu suất 84%). 1H NMR (MetanoL- d_4) δ : 7,5-7,5 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J=9,8$ Hz), 7,1-7,1 (m, 3H), 6,41 (d, 1H, $J=9,8$ Hz), 4,93 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, $J=15,2$ Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,76 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,91 (t, 3H, $J=7,6$ Hz). LCMS: $rt = 0,64$ phút (UPLC), $m/z = 516,4$ $[M+H]^+$

XRPD của nguyên liệu này được thể hiện trên FIG. 1 và dữ liệu nhiễu xạ tương ứng được cung cấp trong bảng 3.

Các nhiễu xạ đồ bột tia X của các ví dụ từ 31 đến 34 thu được trên nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro sử dụng chiếu xạ Cu Ka lọc Ni (45 kV/40 mA, bước sóng 1,5406 Å) và kích thước bước 0,03° 2 θ với bộ dò X'celeratorTM RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình ở phía chùm tới: các khe phân kỳ biến thiên (độ dài bức xạ 10 mm), các khe Soller 0,04 rad, khe chống tán xạ cố định (0,50°), và màng che chùm tia 10 mm. Cấu hình ở phía chùm nhiễu xạ: khe chống tán xạ biến thiên (độ dài quan sát được 10 mm) và khe Soller 0,04 rad. Các mẫu được lắp phẳng lên các phiến Si nền 0.

Bảng 3:

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Khoảng cách d (Å)
6,69	13,20
7,54	11,72
12,38	7,14
12,90	6,86
13,55	6,53
13,99	6,33
16,40	5,40
17,49	5,07
17,82	4,97
18,30	4,84
19,35	4,58
19,96	4,44
20,98	4,23
22,74	3,91
25,90	3,44
26,79	3,33
27,36	3,26

Phổ nhận dạng khác đối với axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-

yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được thể hiện trên FIG. 2 (DSC và TGA) và FIG. 3 (FT-Raman).

Ví dụ 32: Hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể

Ví dụ 32-1: Ví dụ 31 (39,1 mg, 0,076 mmol) được bổ sung vào 1 mL của etanol nước tỷ lệ 20:80. Huyền phù thu được được khuấy tiếp tục trong khi xoay vòng luân chuyển nhiệt độ giữa 40 đến 5°C trong 48 giờ (gia nhiệt và làm lạnh với tốc độ 2°C/phút với 1 giờ duy trì ở nhiệt độ 40°C và 5°C). Sau 48 giờ, chuyển sang từ thời điểm duy trì ở nhiệt độ 5°C, huyền phù được cân bằng bằng cách khuấy ở nhiệt độ 20°C, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc ở nhiệt độ trong phòng và làm khô bằng không khí trong không khí trong 3 giờ. Chất rắn được xác định là tinh thể trong ví dụ 32-1 bằng XRPD, xem trên FIG. 4, và được sử dụng làm tinh thể mầm cho mẻ sản xuất quy mô lớn hơn được mô tả dưới đây.

Ví dụ 32-2: Ví dụ 31 (300,8 mg, 0,583 mmol) được kết hợp với etanol:nước (20:80) (95:5 thể tích:thể tích, 10 mL). Huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được tạo mầm với ví dụ 32-1, (6 mg, 0,011 mmol). Huyền phù được khuấy trong khi xoay vòng nhiệt độ giữa 40 đến 5°C trong 2 giờ và sau đó, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Chất rắn được tách bằng phương pháp lọc chân không trên phễu Büchner và được làm khô trong không khí trong 3 giờ để tạo ra hợp chất ví dụ 32-2 (305,4 mg, 68%). ¹H NMR (MetanoL-d₄) δ 7,5-7,6 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, *J*=9,3 Hz), 7,0-7,1 (m, 3H), 6,42 (d, 1H, *J*=9,3 Hz), 4,94 (t, 1H, *J*=7,8 Hz), 4,29 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, *J*=15,2 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (td, 1H, *J*=7,1, 8,3 Hz), 1,24 (ddd, 1H, *J*=4,4, 7,5, 14,1 Hz), 0,91 (t, 3H, *J*=7,3 Hz). LCMS: rt = 0,77 phút (UPLC), *m/z* = 516,4 [M+H]⁺

XRPD của nguyên liệu này được thể hiện trên FIG. 4 và dữ liệu nhiễu xạ tương ứng được cung cấp trong bảng 4.

Bảng 4:

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Khoảng cách d (Å)
7,86	11,24
9,58	9,22
10,97	8,06
15,76	5,62
16,69	5,31
17,57	5,04
19,07	4,65
19,98	4,44
22,01	4,04
23,50	3,78
24,05	3,70
24,63	3,61
28,73	3,10
29,32	3,04

Phổ nhận dạng khác của hydrat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được thể hiện trên FIG. 5 (FT-Raman) và FIG. 6 (DSC và TGA).

Ví dụ 33: Muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể

Ví dụ 33-1: Hợp chất XXVIII-31, axit tự do (19,2 mg, 0,037 mmol) được phân phối vào trong lọ thể tích 2 mL mà trong đó được bổ sung 2-propanol (400 μ L) tiếp theo là dung dịch nước axit benzensulfonic 3M (12,4 μ L). Hỗn hợp thu được được khuấy liên tục trong khi xoay vòng nhiệt độ giữa 40 và 5°C trong 48 giờ (gia nhiệt và làm lạnh với tốc độ 2°C/phút với 1 giờ duy trì ở nhiệt độ 40°C và 5°C). Sau 48 h, chuyển sang từ thời điểm duy trì ở nhiệt độ 5°C, huyền phù được cân bằng bằng cách khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc ở nhiệt độ trong phòng và làm khô trong không khí trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ví dụ 33-1, muối besylat, với hệ số tỷ lệ 1:1 bằng XRPD, xem trên FIG. 8.

Ví dụ 33-2: Bổ sung 2-propanol (14,8 mL; 20 thể tích), tiếp theo là dung dịch nước axit benzensulfonic 3M (477 μ L, 1,43 mmol) vào hợp chất XXVIII-31, axit tự do (738 mg; 1,43 mmol) và các mầm của ví dụ 33-1. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C trong 2 giờ, sau đó làm lạnh từ từ với tốc độ 0,1°C/phút tới 20°C và được khuấy trong vài giờ. Hỗn hợp là rất loãng, do đó nhiệt độ được giảm xuống 5°C và được khuấy qua đêm (~20 giờ). Phần phân ước của huyền phù đặc/gôm được lọc và được xác định là vô định hình bằng XRPD. Việc khuấy được dừng lại, huyền phù đặc/gôm được cho lắng xuống đáy của lọ, sau đó, lớp nổi trên bề mặt màu vàng nhạt được gạn ra. 2-propanol sạch (14,8 mL) được bổ sung vào huyền phù đặc/gôm, hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C, và hầu hết chất rắn được quan sát thấy đã hòa tan. Hỗn hợp được xoay vòng nhiệt độ từ 40 đến 5°C trong 1 giờ tạo khối qua đêm, tạo ra hỗn hợp đặc. Phần phân ước thứ hai của huyền phù đặc được lọc và làm phù hợp với muối besylat mong muốn bằng XRPD. Chất rắn được lọc và được làm khô trong không khí trong 30 phút, sau đó, làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C với nitơ được xả trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ví dụ 33-2, besylat muối (609 mg, hiệu suất 63%), phù hợp với muối besylat bằng phân tích XRPD. ¹H NMR (MetanoL-d₄) δ 7,8-7,9 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 5H), 7,3-7,4 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,03 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 4,60 (br s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,07 (t, 3H, $J=7,3$ Hz). LCMS: rt = 0,76 phút (UPLC), m/z = 516,3 [M+H]⁺

XRPD của nguyên liệu này được thể hiện trên FIG. 8 và dữ liệu nhiễu xạ tương ứng được cung cấp trong bảng 5.

Bảng 5:

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Khoảng cách d (Å)
6,18	14,29
7,82	11,30
12,32	7,18
12,60	7,02
13,31	6,65
15,01	5,90
15,21	5,82
16,66	5,32
18,20	4,87
18,63	4,76
19,46	4,56
22,53	3,94
23,54	3,78
23,73	3,75
24,72	3,60
25,18	3,53
27,04	3,29

Phổ nhận dạng khác của muối besylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được thể hiện trên FIG. 7 (FT-Raman).

Ví dụ 34: Hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic tinh thể

Ví dụ 34-1: Hợp chất XXVIII-31, axit tự do (19,5 mg; 0,038 mmol) được phân phối vào trong lọ thể tích 2mL, bổ sung etyl axetat (400 μ L), tiếp theo là dung dịch nước axit metansulfonic 3M (12,6 μ L, 0,042 mmol) vào đó. Huyền phù đặc thu được được khuấy liên tục trong khi luân chuyển nhiệt độ giữa 40 và 5°C trong 48 giờ (gia nhiệt và làm lạnh với tốc độ 2°C/phút với 1 giờ duy trì ở nhiệt độ 40°C và 5°C). Sau thời gian 48 giờ, chuyển sang từ thời điểm duy trì 5°C, huyền phù được cân bằng bằng cách khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút, và chất rắn thu được thu gom bằng cách lọc ở nhiệt độ trong phòng và làm khô trong không khí trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ví dụ 34-1, hydrat của muối mesylat, với API:mesylat theo hệ số tỷ lệ 1:1 khi được xác định bằng NMR.

Ví dụ 34-2: Bổ sung etyl axetat (12,5 mL; 20 thể tích) tiếp theo là dung dịch nước axit metansulfonic 3M (403 μ L, 1,34 mmol) vào hợp chất XXVIII-31, axit tự do (623 mg; 1,21 mmol) và các mầm của ví dụ 34-1. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 40°C trong 2 giờ, sau đó làm lạnh từ từ với tốc độ 0,1°C/phút xuống 20°C và được khuấy qua đêm (~20 giờ). Chất rắn được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C với nitơ được xả trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ví dụ 34-2, hydrat của muối mesylat, (710 mg, hiệu suất 90%), và phù hợp với hydrat của muối mesylat, bằng phân tích XRPD. ¹H NMR (MetanoL-d₄) δ 7,4-7,6 (m, 4H), 7,4-7,4 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 5,04 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 4,62 (s, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,97 (td, 1H, $J=3,3, 6,1$ Hz), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,68 (br dd, 1H, $J=7,6, 14,9$ Hz), 1,56 (br d, 1H, $J=3,9$ Hz), 1,09 (t, 3H, $J=7,3$ Hz). LCMS: rt = 0,77 phút (UPLC), m/z = 516,4 [M+H]⁺

XRPD của nguyên liệu này được thể hiện trên FIG. 9 và dữ liệu nhiễu xạ tương ứng được cung cấp trong bảng 6.

Bảng 6:

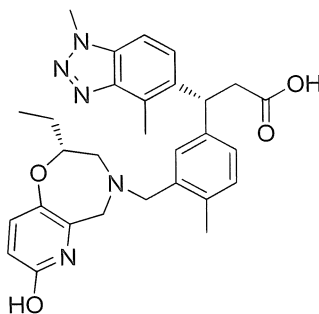
Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Khoảng cách d (Å)
8,78	10,06
9,97	8,86
10,82	8,17
12,72	6,95
13,29	6,66
13,45	6,58
15,98	5,54
17,25	5,14
17,47	5,07
18,80	4,72
19,10	4,64
19,84	4,47
20,46	4,34
21,06	4,22
22,41	3,96
23,00	3,86
23,98	3,71
25,38	3,51

26,54	3,36
27,11	3,29
29,31	3,04

Phổ nhận dạng khác của hydrat của muối mesylat của axit (R)-3-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-ethyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)propanoic tinh thể, hoặc chất hồ biến của hợp chất này, được thể hiện trên FIG. 10 (FT-Raman) và FIG. 11 (DSC và TGA).

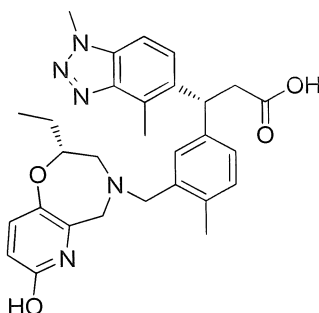
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối của nó, hoặc chất hồ biến của nó, hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này là



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối là muối được dụng của hợp chất.

3. Dạng tinh thể của hydrat của hợp chất, trong đó hợp chất này là



hoặc chất hồ biến của nó, có giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $15,76^\circ$, $7,86^\circ$, $9,58^\circ$, và $19,07^\circ \pm 0,2^\circ$ 2θ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là 1,5406 Å.

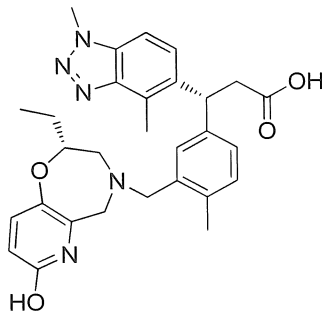
4. Dạng tinh thể của hợp chất axit (R)-3-(1,4-dimetyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(3-(((R)-2-etyl-7-hydroxy-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metyl)-4-metylphenyl)propanoic (dạng tự do) hoặc chất hồ biến của nó.

5. Dạng tinh thể của hợp chất (dạng tự do) theo điểm 4, hoặc chất hồ biến của nó, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản theo giản đồ được thể hiện trên FIG. 1.

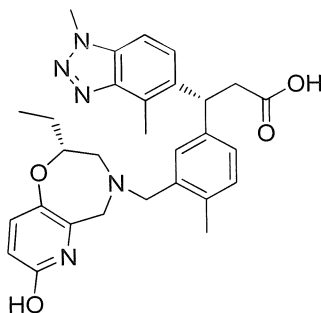
6. Dạng tinh thể của hợp chất (dạng tự do) theo điểm 4, hoặc chất hồ biến của nó, được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $12,38^\circ$, $25,90^\circ$, $19,35^\circ$, và

7,54° ±0,2° 2θ khi được đo bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng độ dài bước sóng tia X là 1,5406 Å.

7. Dạng tinh thể được tách của hợp chất, hoặc chất hồ biến của nó, trong đó hợp chất này là



8. Dạng tinh thể gần như tinh khiết của hợp chất, hoặc chất hồ biến của nó, trong đó hợp chất này là



9. Dạng tinh thể của hợp chất (dạng tự do), hoặc chất hồ biến của nó theo điểm 4, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi có ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ dữ liệu nhiễu xạ về cơ bản theo dữ liệu sau:

Góc nhiễu xạ (°2θ)	Khoảng cách <i>d</i> (Å)
6,69	13,20
7,54	11,72
12,38	7,14
12,90	6,86

13,55	6,53
13,99	6,33
16,40	5,40
17,49	5,07
17,82	4,97
18,30	4,84
19,35	4,58
19,96	4,44
20,98	4,23
22,74	3,91
25,90	3,44
26,79	3,33
27,36	3,26

10. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối của nó, hoặc chất hỗ biến của nó, hoặc hydrat của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và tá dược được dụng.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó muối là muối được dụng của hợp chất.

1/12

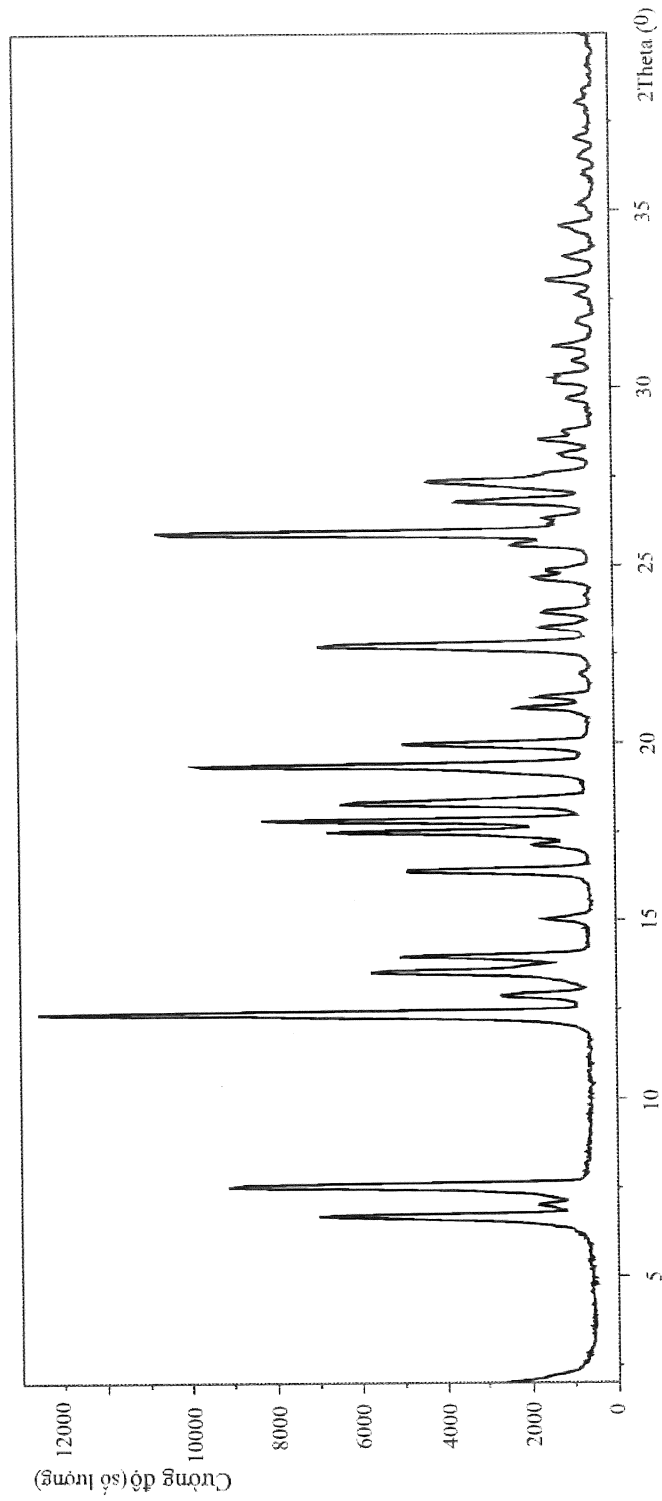


FIG. 1

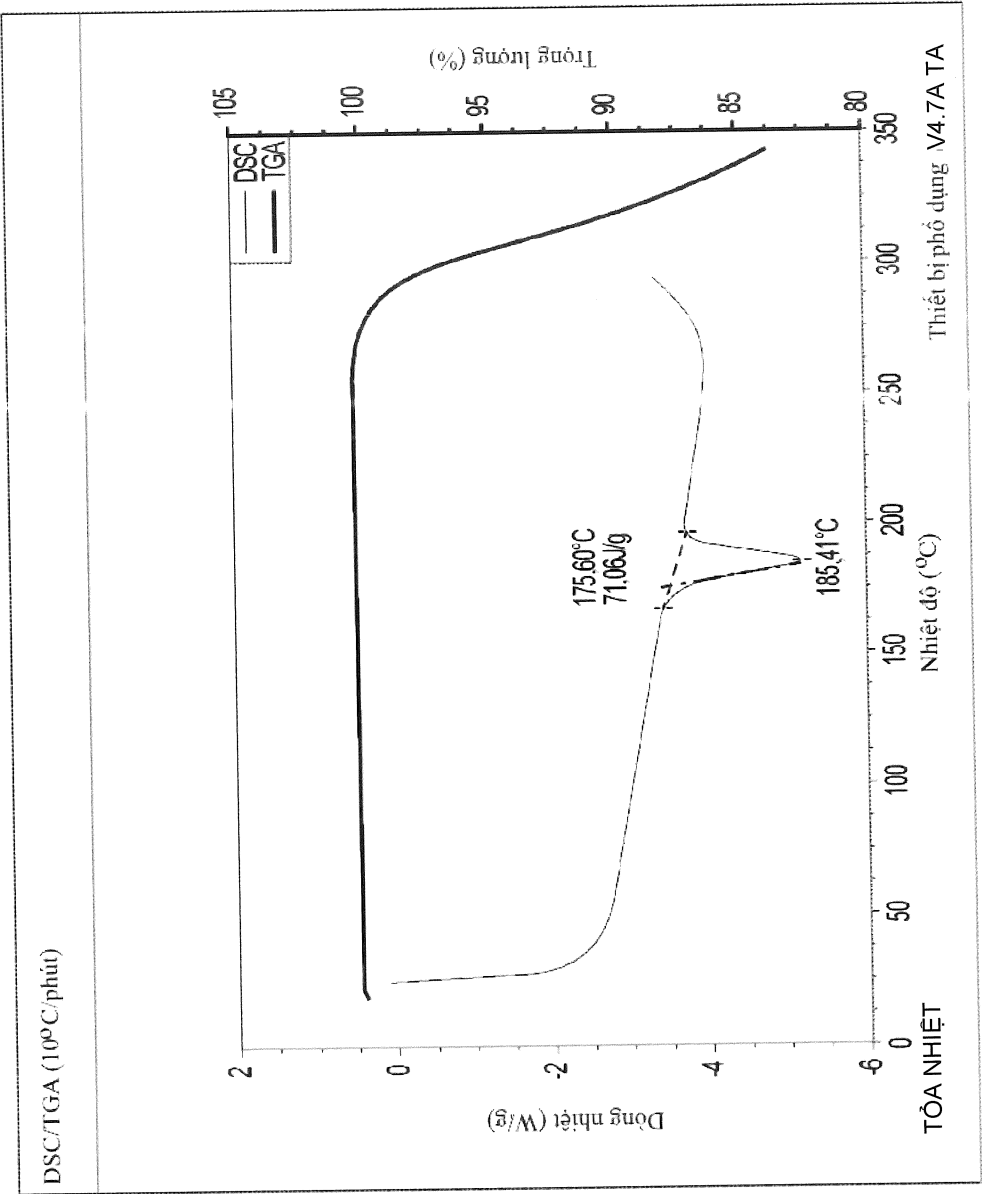


FIG.2

3/12

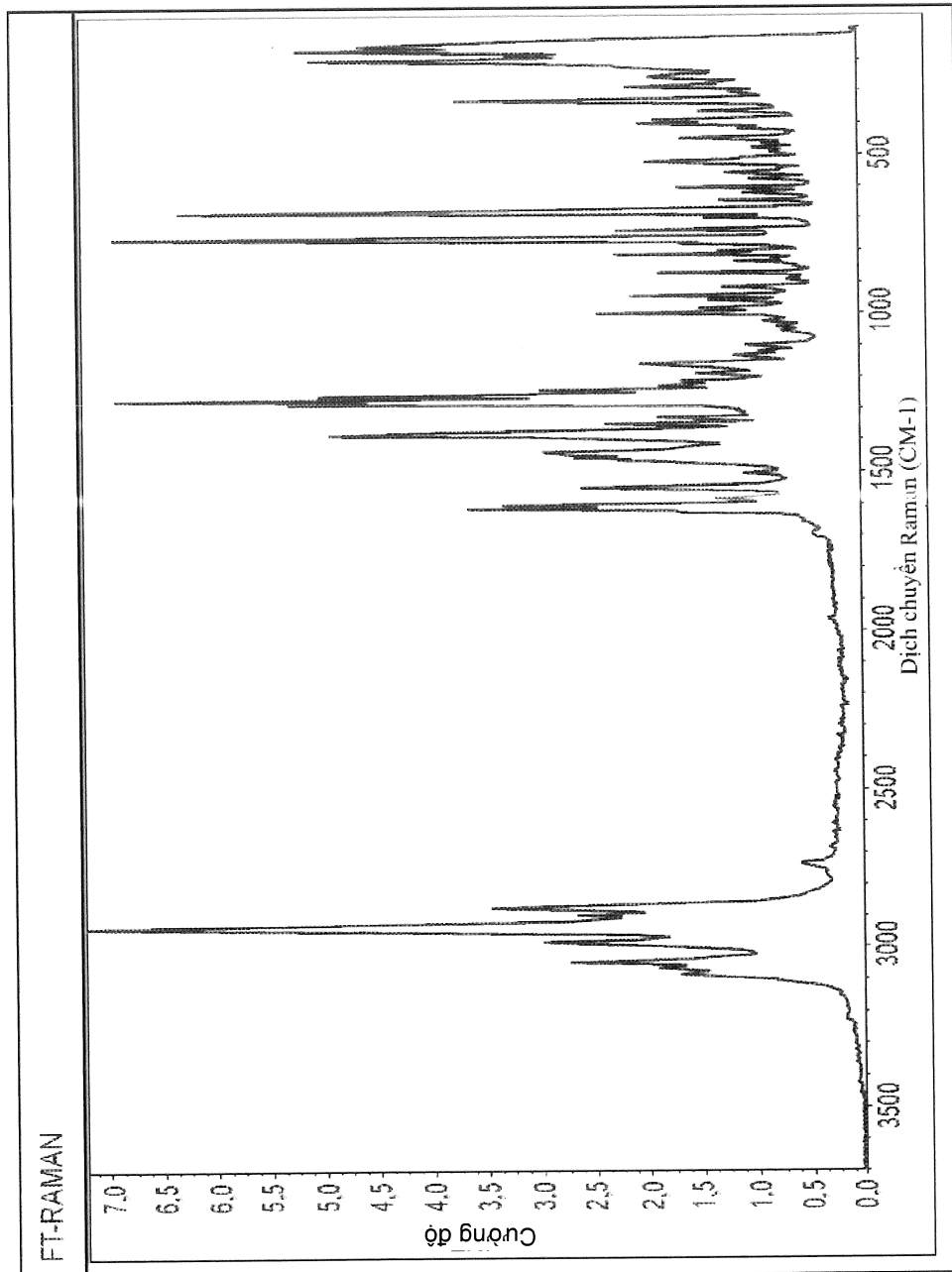


FIG.3

4/12

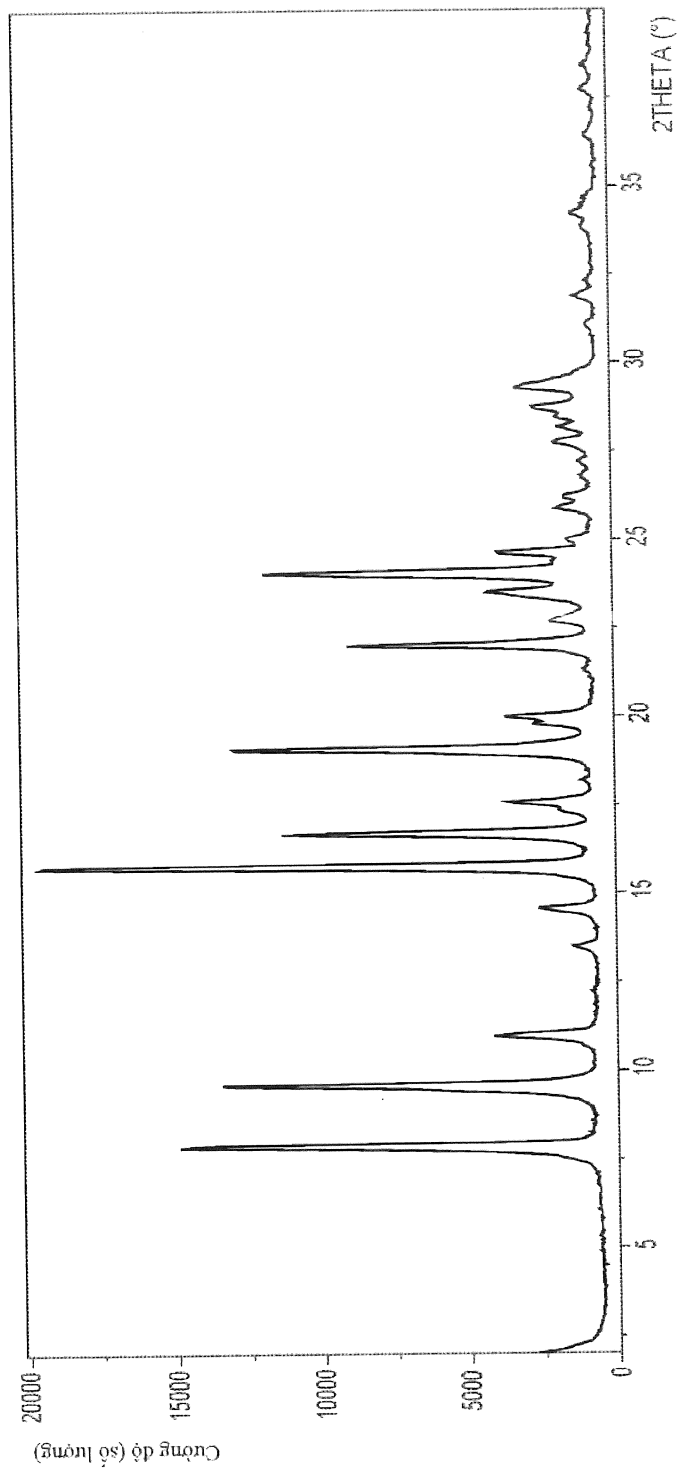
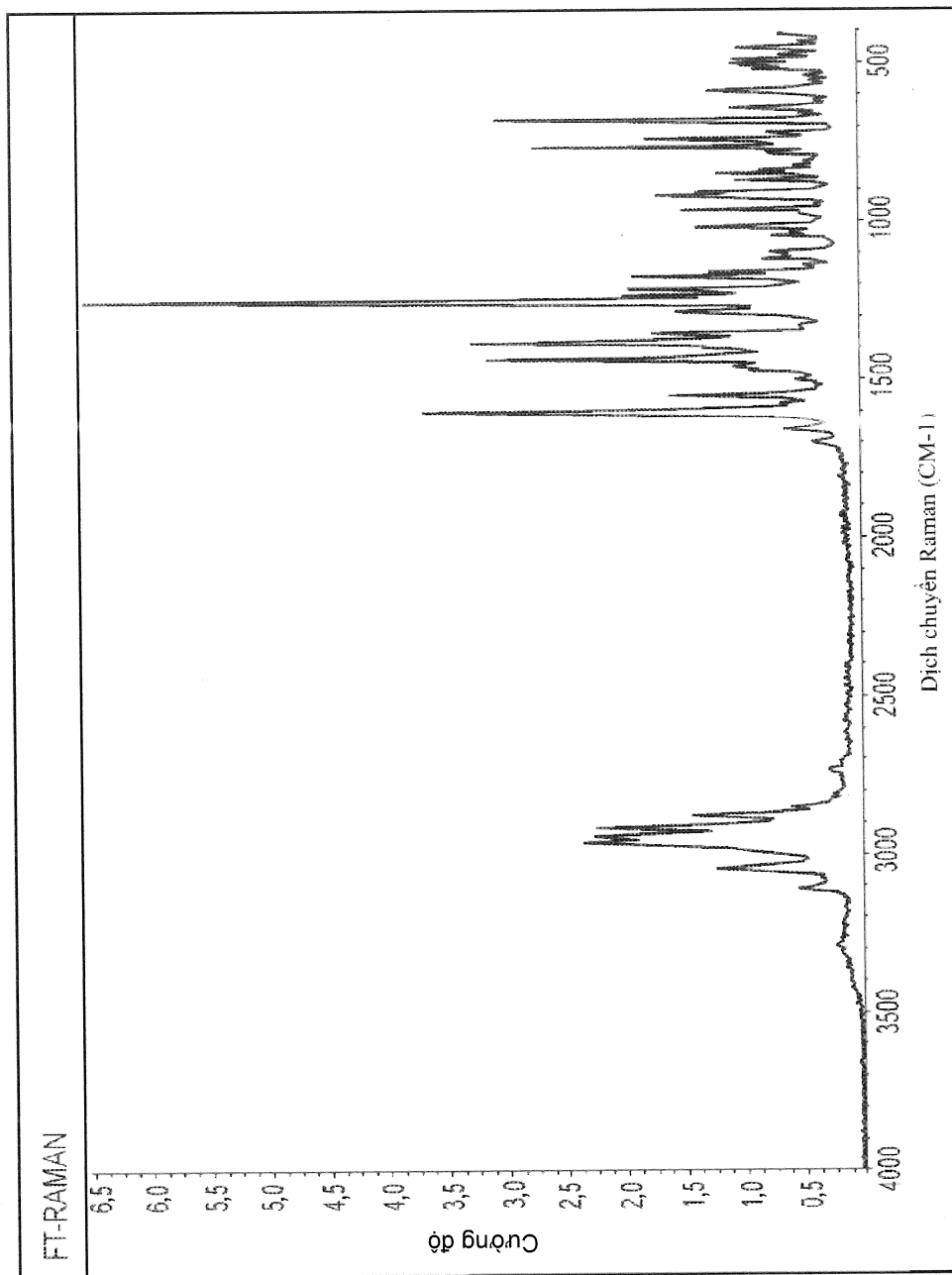


FIG.4

5/12



6/12

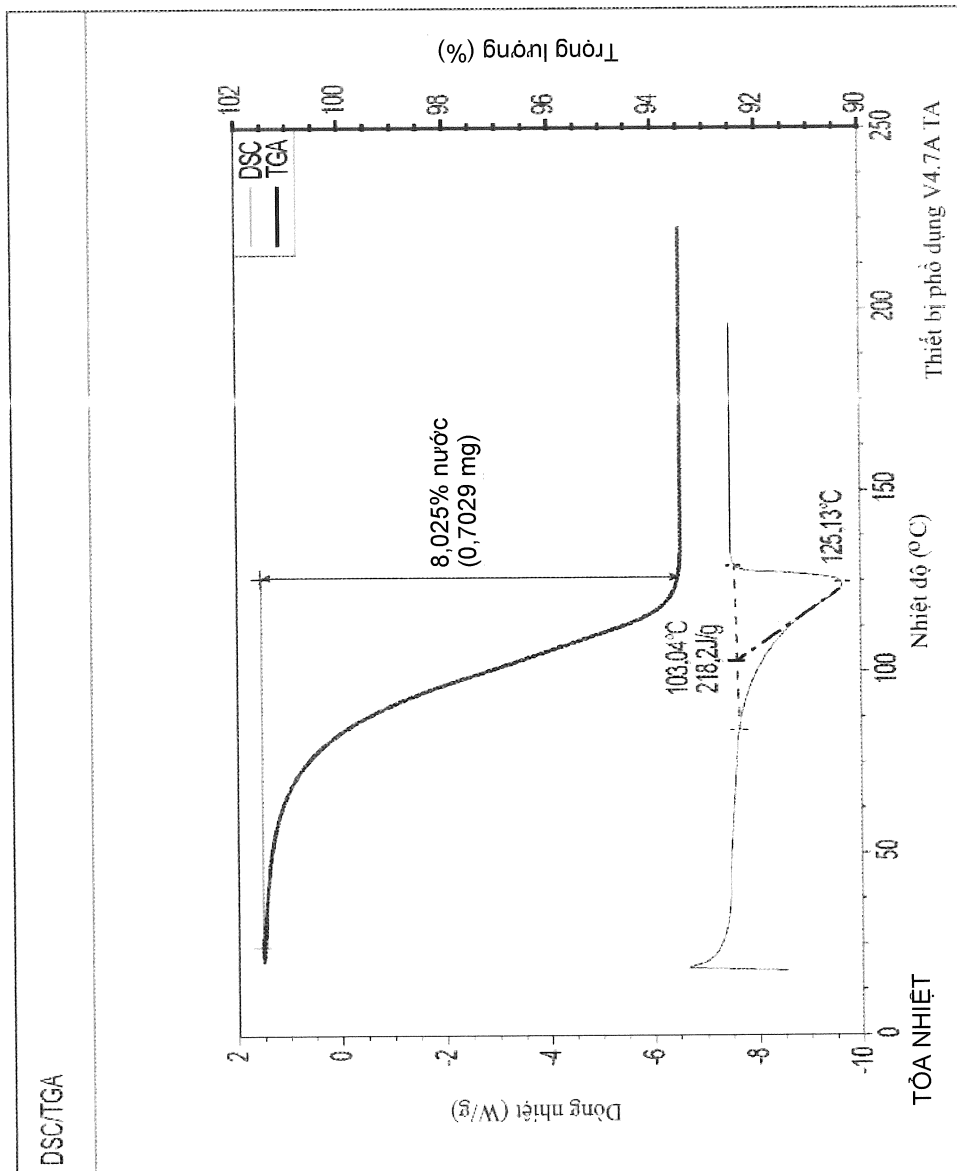
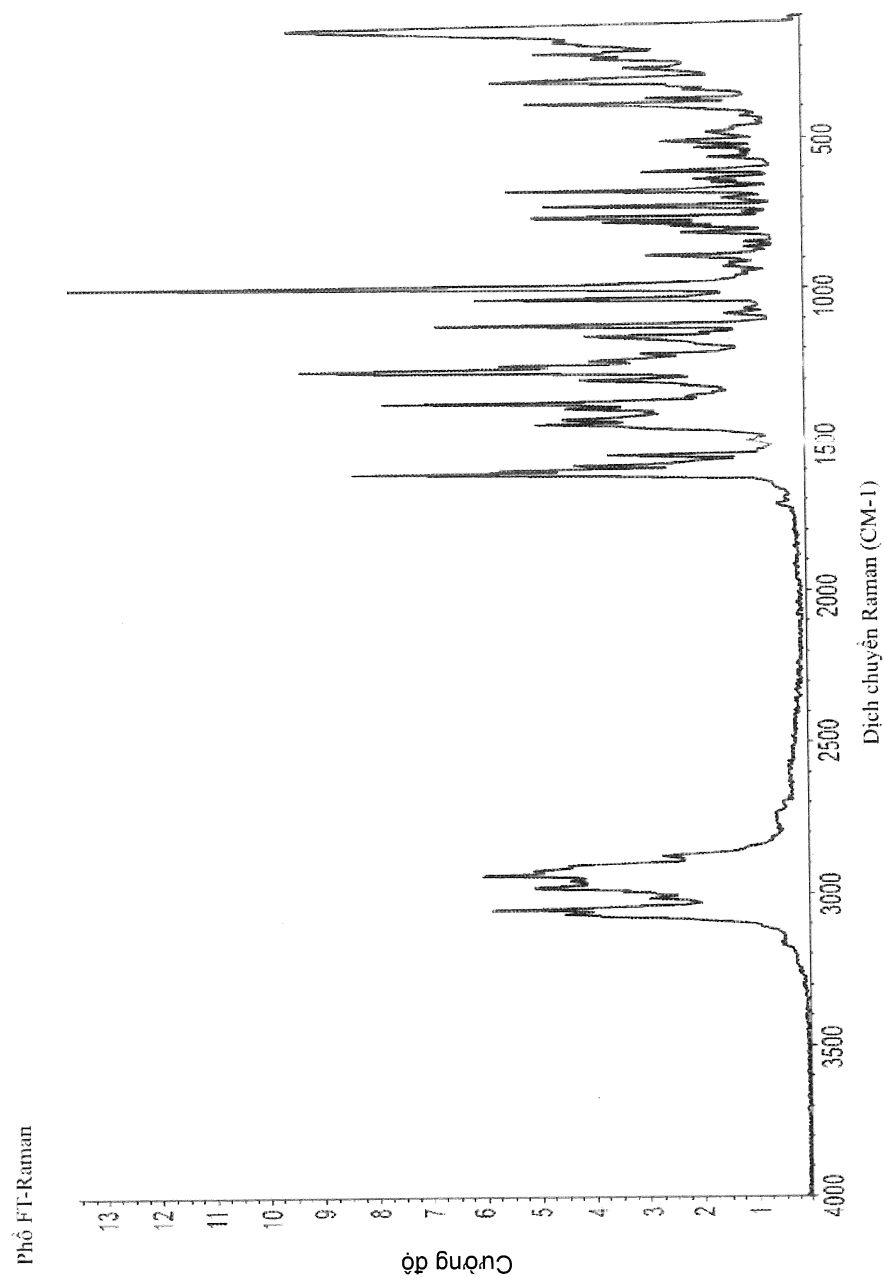


FIG. 6

7/12



8/12

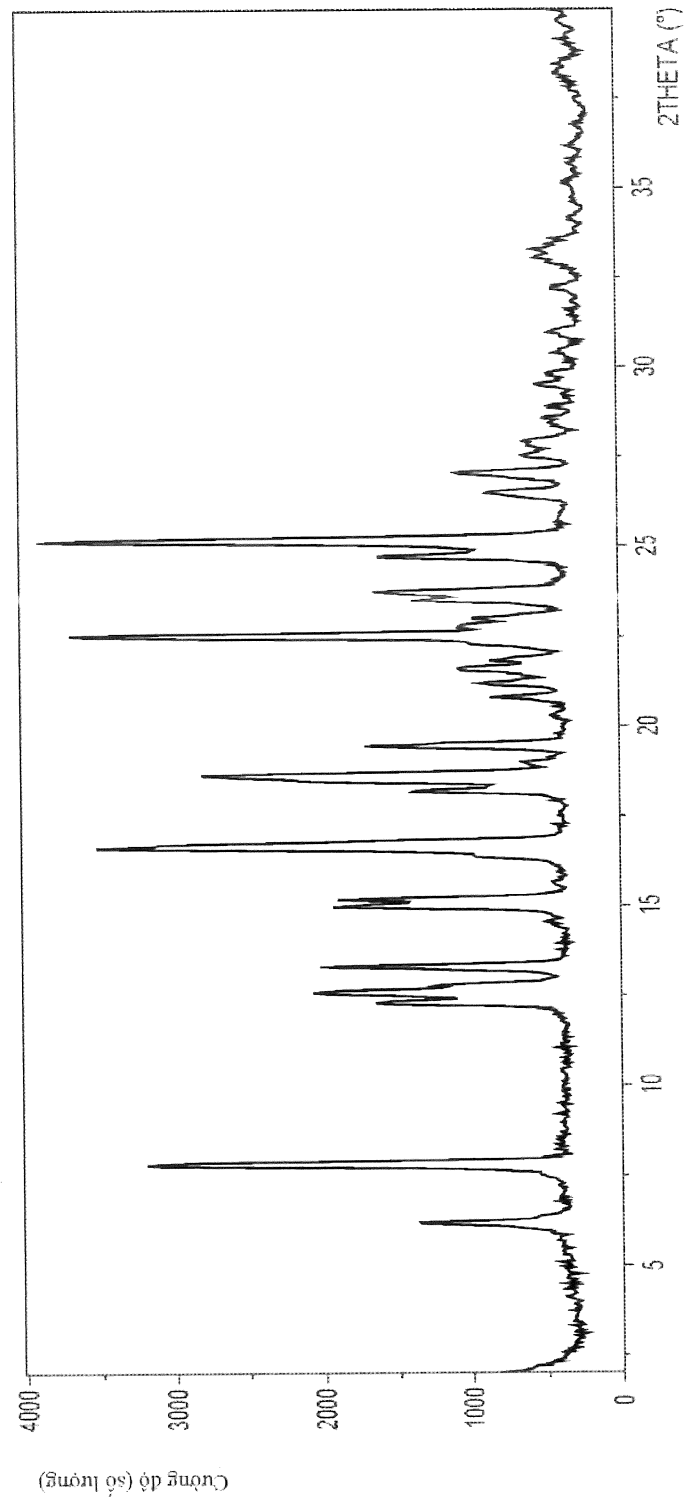


FIG. 8

9/12

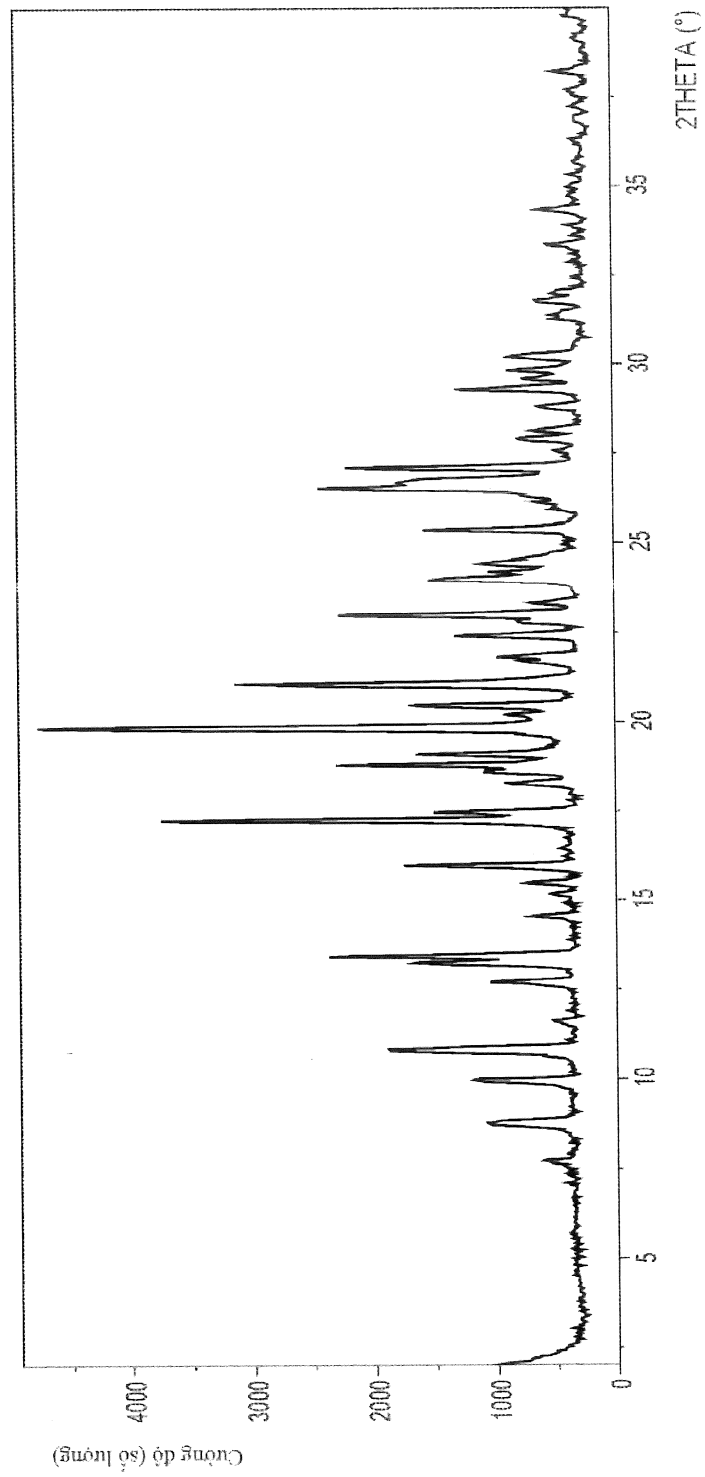


FIG. 9

10/12

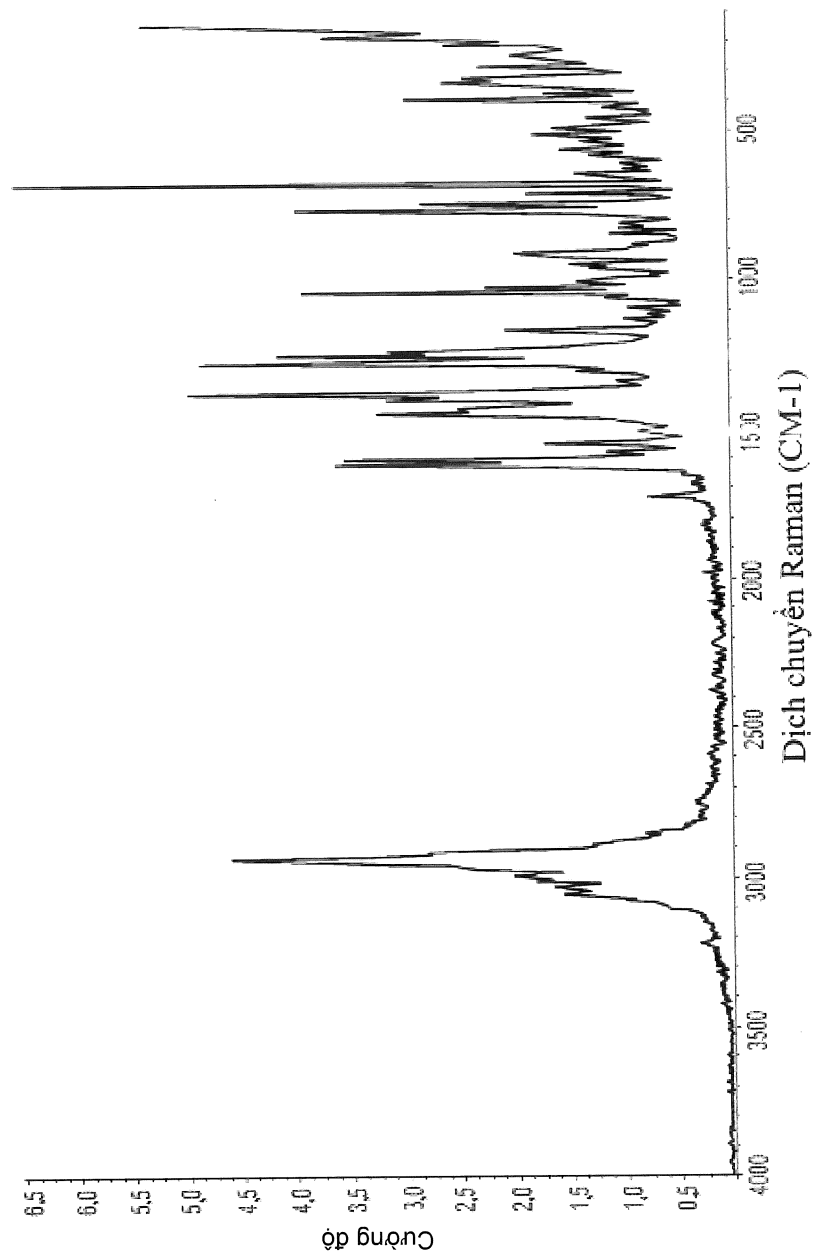
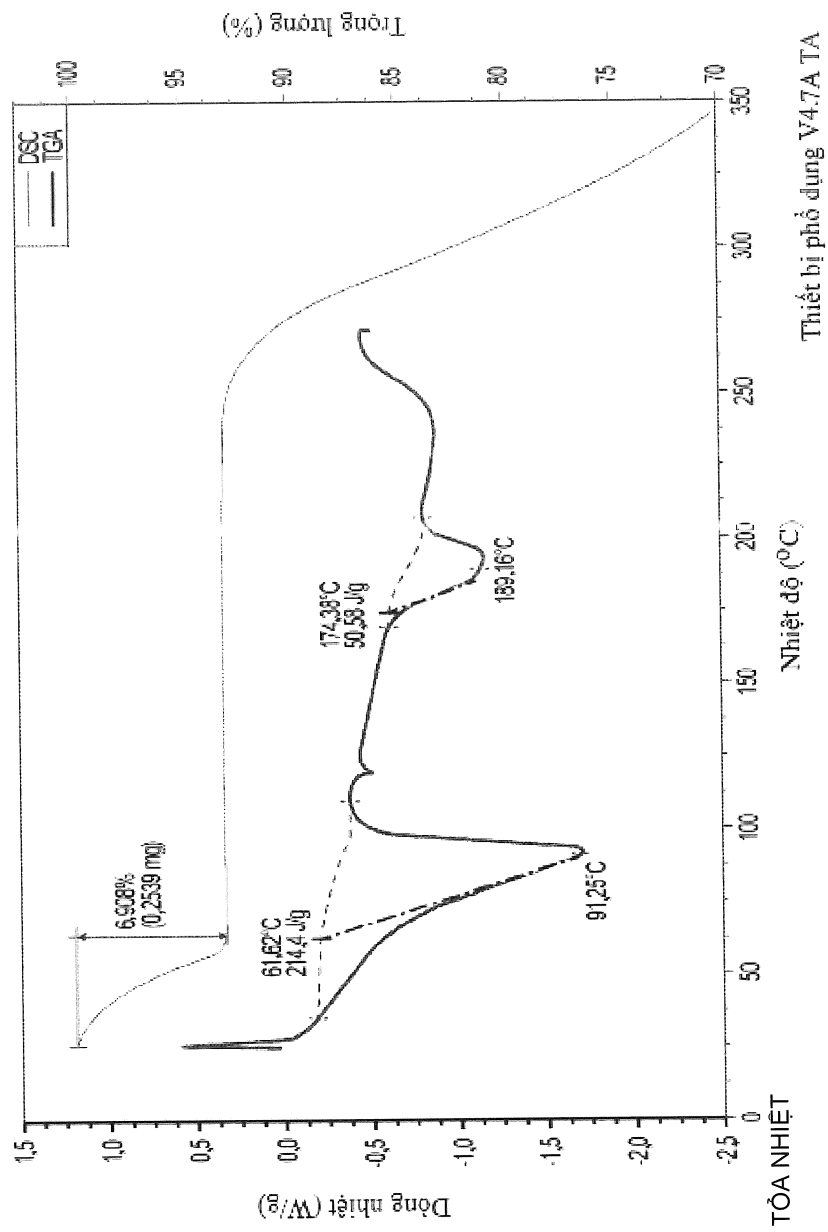


FIG. 10

11/12



12/12

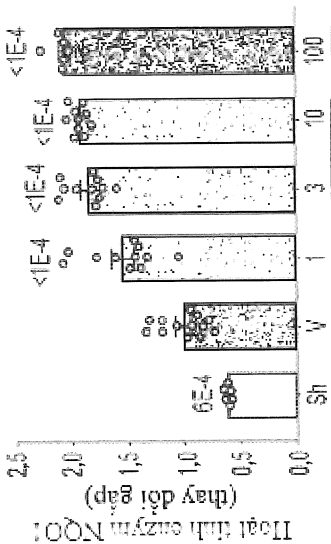


FIG. 12B

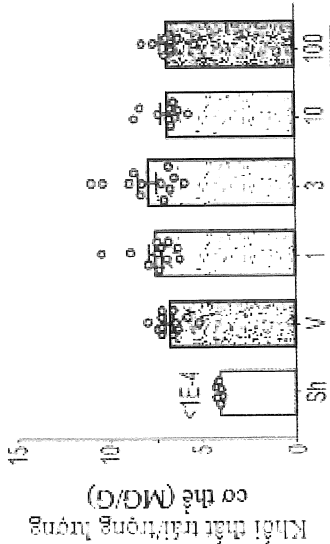


FIG. 12D

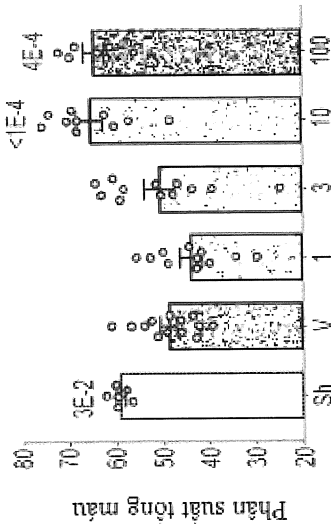


FIG. 12A

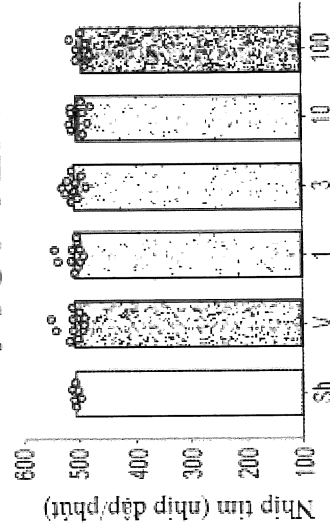


FIG. 12C