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

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

(11) **1-0050003**

(51)[2021.01] **C07D 307/81**; C07D 491/04; A61P 35/00; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 405/10; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 407/04; C07D 407/12; C07D 413/04; C07D 417/04; A61K 31/343; A61K 31/443

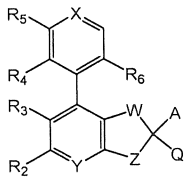
(13) **B**

(21) 1-2022-06633
(22) 15/03/2021
(86) PCT/IB2021/052136 15/03/2021
(87) WO 2021/186324 23/09/2021
(30) 20163465.6 16/03/2020 EP; PCT/CN2021/075550 05/02/2021 CN
(45) 25/08/2025 449
(43) 26/12/2022 417A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH)
(72) BORDAS, Vincent (FR); BROCKLEHURST, Cara (GB); CHENE, Patrick (FR); FEI, Zhongbo (CN); FURET, Pascal (FR); GUAGNANO, Vito (IT); IMBACH-WEESE, Patricia (CH); KALLEN, Joerg (CH); LE DOUGET, Mickael (FR); LI, Jialiang (CN); LI, Wei (CN); LORTHIOIS, Edwige Liliane Jeanne (FR); MCKENNA, Joseph (GB); SALEM, Bahaa (FR); SCHMELZLE, Tobias (CH); SELLNER, Holger (DE); SOLDERMANN, Nicolas (FR); VOEGTLE, Markus (DE); WARTMANN, Markus (CH).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DẪN XUẤT BIARYL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ TƯƠNG TÁC PROTEIN-PROTEIN YAP/TAZ-TEAD, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP CÓ CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-06633

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng



(I),

và quy trình sản xuất hợp chất này. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm kết hợp của các tác nhân có hoạt tính dược lý và dược phẩm có chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất dẫn xuất biaryl để ức chế tương tác protein-protein (protein-protein interaction - PPI) YAP/TAZ-TEAD và quy trình sản xuất hợp chất này. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm kết hợp của các tác nhân có hoạt tính dược lý và dược phẩm có chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự phát triển mô bình thường, cũng như là sự sửa chữa và tái tạo mô, đòi khỏi sự kiểm soát đặc hiệu và sự cân bằng được điều hòa của hoạt động phiên mã. Sản phẩm phiên mã được điều phối thông qua nhiều môđun truyền tín hiệu then chốt, một trong số chúng là con đường Hippo. Nghiên cứu di truyền ở *Drosophila* và động vật có vú đã xác định cát xét truyền tín hiệu lõi được bảo toàn, gồm có MST1/2 và LATS1/2 kinaza mà ức chế các chất đồng hoạt hóa phiên mã YAP và TAZ (tên gen chính thức: WWTR1).

Con đường Hippo đã hoạt hóa dịch mã thành YAP và TAZ được phosphoryl hóa và được cô lập/được làm thoái biến trong tế bào chất. Khi làm bất hoạt con đường Hippo, YAP và TAZ chuyển vị đến nhân và kết hợp với các yếu tố phiên mã, cụ thể là các thành viên của họ TEAD (TEAD1-4). Phức hợp YAP/TAZ-TEAD lần lượt thúc đẩy sự phiên mã của các gen xuôi dòng tham gia vào sự tăng sinh, sự chết và sự biệt hóa của tế bào. Mặc dù YAP và TAZ cũng có thể tương tác với nhiều yếu tố khác, TEAD thường được chấp nhận là chất trung gian then chốt của tiềm năng thúc đẩy sinh trưởng và tạo khối u của YAP và TAZ (con đường được xem xét trong tài liệu Yu et al., 2015; Holden and Cunningham, 2018).

Theo đó, sự tăng hoạt hóa của YAP và/hoặc TAZ (và sự tăng hoạt tính tiếp đó của phức hợp phiên mã YAP/TAZ-TEAD) thường được quan sát thấy ở một vài bệnh ung thư ở người. Điều này được chứng minh bởi hàm lượng và sự định vị ở nhân của YAP/TAZ được tăng lên ở nhiều khối u, bao gồm vú, phổi (ví dụ như, ung thư phổi không tế bào nhỏ; non-small cell lung cancer - NSCLC), buồng trứng, kết trực tràng, tụy, tuyến tiền liệt, dạ dày, thực quản, gan và xương (sarcôm) (Steinhardt et al., 2008; Harvey et al.,

2013; Moroishi et al., 2015; được xem xét bao quát trong tài liệu Zanconato et al., 2016 và các tài liệu tham khảo ở trong đó).

Mặc dù các thay đổi di truyền của các thành phần con đường Hippo lõi do đó đã được phát hiện với tần suất hạn chế trong các mẫu sơ cấp, tính ác tính của ung thư nổi bật nhất liên quan đến các đột biến làm bất hoạt trong NF2 hoặc LATS1/2 và sự tăng hoạt tính YAP/TEAD liên quan là u trung biểu mô màng phổi ác tính (malignant pleural mesothelioma - MPM) (được xem xét trong Sekido, 2018). Tương tự, nhiều khối u ở người đặc trưng bởi sự khuếch đại của YAP tại locut 11q22.1 (ví dụ như, ung thư biểu mô tế bào gan, u nguyên tủy bào, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản), TAZ (WWTR1) tại locut 3q25.1 (ví dụ như, sarcôm cơ vân, ung thư vú bộ ba âm tính) hoặc thể dung hợp gen gồm YAP hoặc TAZ (u nội mô mạch máu dạng biểu mô, khối u màng não thất) (được xem xét trong Yu et al., 2015 và các tài liệu tham khảo ở trong đó). Như trong trường hợp đối với MPM, các khối u này cũng được dự đoán là phụ thuộc vào hoạt tính YAP/TAZ-TEAD tăng lên của chúng.

Sự phá vỡ tương tác protein-protein (PPI) YAP/TAZ-TEAD dưới dạng nút tác động xa nhất của con đường Hippo được dự đoán là triệt tiêu tiềm năng gây ung thư của phức hợp này. Hợp chất theo sáng chế được thiết kế và tối ưu hóa để liên kết với TEAD và phá vỡ chọn lọc sự tương tác của chúng với YAP và TAZ, mà được tin là dẫn đến thuốc hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư nêu trên. Cụ thể là, các bệnh ung thư này có thể đặc trưng bởi (nhưng không bị giới hạn ở) một số bất thường đã được mô tả.

Đáng chú ý là, tế bào khối u có YAP/TAZ-TEAD đã được hoạt hóa thể hiện tính kháng đối với thuốc hóa trị liệu, có khả năng liên quan đến YAP/TAZ tạo ra các đặc điểm giống tế bào gốc ung thư. Hơn nữa, sự hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD cũng tạo ra tính kháng đối với liệu pháp nhắm đích phân tử, chẳng hạn như các chất ức chế BRAF, MEK hoặc EGFR, như đã báo cáo từ kết quả của các sàng lọc di truyền và dược lý khác nhau (Kapoor et al., 2014; Shao et al., 2014; Lin et al., 2015). Điều này lần lượt gợi ý rằng việc ức chế hoạt tính YAP/TAZ-TEAD – song song hoặc tuần tự với các phương pháp điều trị ung thư khác – có thể tạo ra tác động trị liệu có lợi bằng cách làm giảm sự phát triển khối u kháng với các phương pháp điều trị khác.

Sự ức chế của hoạt tính YAP/TAZ-TEAD khi phá vỡ PPI bằng hợp chất LMW nêu trên cũng có thể làm cụt sự trốn thoát của khối u khỏi sự giám sát miễn dịch. Tức là, ví dụ

như, đã được chứng minh bằng dữ liệu báo cáo về YAP thúc đẩy sự biểu hiện của chemokin CXCL5 mà dẫn đến sự tuyển mộ của tế bào tủy mà kìm hãm tế bào T (Wang et al., 2016). YAP ở Treg (tế bào T điều hòa) cũng đã được chứng minh là hỗ trợ sự biểu hiện FOXP3 thông qua sự truyền tín hiệu activin và chức năng Treg. Theo đó, sự thiếu hụt YAP dẫn đến Treg loạn chức năng mà không còn có thể kìm hãm miễn dịch kháng khối u. Do đó sự ức chế chọn lọc của hoạt tính YAP/TEAD có thể góp phần vào việc giúp đỡ miễn dịch kháng khối u bằng cách ngăn chặn chức năng Treg (Ni et al., 2018). Tài liệu gần đây cũng gợi ý rằng YAP điều hòa tăng sự biểu hiện PD-L1 và bằng cơ chế này trực tiếp làm trung gian cho sự lẩn tránh của đáp ứng miễn dịch tế bào T gây độc tế bào, ví dụ như trong tế bào u melanin kháng chất ức chế BRAF (Kim et al., 2018).

Xem tài liệu ví dụ như:

Yu, F-X., Zhao, B. and Guan, K.-L. (2015). Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. Cell, *163*, 811-828.

Holden, J.K. and Cunningham, C.N. (2018). Targeting the Hippo pathway and cancer through the TEAD family of transcription factors. Cancers (Basel), *10*, E81.

Steinhardt, A.A., Gayyed, M.F., Klein, A.P., Dong, J., Maitra, A., Pan, D., Montgomery, E.A., Anders, R.A. (2008). Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. Hum. Pathol., *39*, 1582-1589.

Harvey, K.F., Zhang, X., and Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer. Nat. Rev. Cancer, *13*, 246-257.

Moroishi, T., Hansen, C.G., and Guan, K.-L. (2015). Nat. Rev. Cancer, *15*, 73-79.

Zanconato, F., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ at the roots of cancer. Cancer Cell, 29, 783-803.

Sekido, Y. (2018). Cancers (Basel), *10*, E90.

Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B. et al. (2014). Yap1 activation enables bypass of oncogenic Kras addiction in pancreatic cancer. Cell, *158*, 185-197.

Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F., Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., et al. (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. Cell, *158*, 171-184.

Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X. et al. (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. Nat. Genet., *47*, 250-256.

Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., Fang, Z., Zhao, K., Konaprathi, R., Hua, S., et al. (2016). Cancer Discov., *6*, 80-95.

Ni, X., Tao, J., Barbi, J., Chen, Q., Park B.V., Li, Z., Zhang, N., Lebid, A., Ramaswamy, A., Wei, P., et al. (2018). YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity. Cancer Discov., *8*, 1026-1043.

Kim, M.H., Kim, C.G., Kim, S.K., Shin, S.J., Choe, E.A., Park, S.H., Shin, E.C., and Kim, J. (2018). Cancer Immunol Res., 6, 255-266.

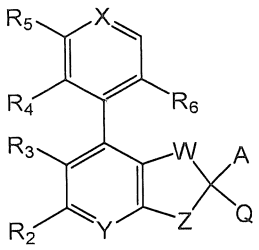
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Có nhu cầu liên tục về việc phát triển các chất ức chế tương tác protein-protein (PPI) YAP/TAZ-TEAD mới mà là các ứng viên thuốc tốt. Các ứng viên này được ứng dụng không kể những cái khác trong việc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là trong việc điều trị u trung biểu mô (bao gồm u trung biểu mô màng phổi ác tính), bệnh ung thư tụy, sarcôm và ung thư phổi không tế bào nhỏ (ví dụ như NSCLC bị đột biến NF2).

Sáng chế đề xuất hợp chất, muối dược dụng của chúng, dược phẩm của chúng và chế phẩm kết hợp của chúng, mà hợp chất này là chất ức chế tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng cần chúng dùng lượng hữu hiệu của chất ức chế PPI YAP/TAZ-TEAD. Nhằm mục đích điều trị, hợp chất PPI YAP/TAZ-TEAD theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc trị liệu miễn dịch ung thư, chẳng hạn như chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ như, kháng thể kháng PD-1).

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I),

trong đó A, Q, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 và R_6 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc các công thức con (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), như định nghĩa trong bản mô tả này, của chúng và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc các công thức con (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) của chúng và tùy ý một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp, cụ thể là dược phẩm kết hợp, có chứa hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc các công thức con (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) của chúng và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính tương tác protein protein YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức con của chúng (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) như định nghĩa trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng cần chúng, trong đó rối loạn hoặc bệnh này là bệnh ung thư hoặc khối u mà được chọn từ u trung biểu mô (bao gồm u trung biểu mô màng phổi, u trung biểu mô màng phổi ác tính, u trung biểu mô màng bụng, u trung biểu mô màng ngoài tim và u trung biểu mô của tinh mạc), ung thư biểu mô (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô tuyến thực quản, ung thư biểu mô đường tiết niệu của bàng quang và ung

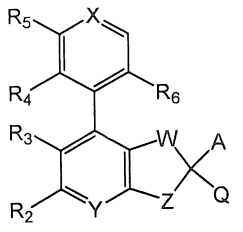
thư biểu mô tế bào vảy của da), khối u tuyến mồ hôi (khối u tuyến mồ hôi lành tính), ung thư biểu mô tuyến mồ hôi (bao gồm ung thư biểu mô tuyến mồ hôi ác tính), u màng não thất trên lều (bao gồm u màng não thất trên lều trẻ em), u nội mô mạch máu dạng biểu mô (epithelioid hemangioendothelioma - EHE), khối u màng não thất, khối u rắn, bệnh ung thư vú (bao gồm ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm ung thư biểu mô kết trực tràng), u melanin, bệnh ung thư tụy (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tụy), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan (bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và u nguyên bào gan), u nguyên bào thần kinh, u tế bào Schwann, bệnh ung thư thận, sarcôm (bao gồm sarcôm cơ vân, sarcôm cơ vân phôi (embryonic rhabdomyosarcoma - ERMS), sarcôm xương, sarcôm tế bào đa hình chưa biệt hóa (undifferentiated pleomorphic sarcoma - UPS), sarcôm Kaposi, sarcôm mô mềm và sarcôm mô mềm hiếm gặp), bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não, và bệnh ung thư đầu và cổ (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ), (cụ thể hơn là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng, u trung biểu mô màng phổi ác tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan và bệnh ung thư xương), và trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) như định nghĩa trong bản mô tả này hoặc các công thức con của chúng (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự hình thành phức hợp YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức con của chúng (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) như định nghĩa trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự hình thành phức hợp YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có công thức (I) hoặc các công thức con của chúng (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) như định nghĩa trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, theo khía cạnh thứ nhất, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng,



(I),

trong đó

W được chọn từ O; và CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y được chọn từ CH; và N;

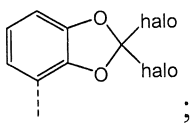
Z được chọn từ CH_2; O; và NH;

trong đó khi Y là N, W là CH-R_w, và Z là O;

A được chọn từ

(i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là từ N và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức: 

;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C_1-C_3alkoxy; (iv) hydroxyC_1-C_3alkyl; (v) C_1-C_3alkyl; và (vi) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ

(i) $-C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1;

(ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và

(iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và $-S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_1 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkyl (trong đó alkyl này theo một phương án tùy ý được đoteri hóa, ví dụ như được đoteri hóa hoàn toàn); và (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} được chọn từ

(i) hydroxyC_1-C_4alkyl;

(ii) C_1-C_3alkoxy;

(iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; $C(O)C_1$-C_3alkyl; hoặc oxo;

(iv) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy (tốt hơn là C_1-C_4alkoxy); $C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ (tốt hơn là $C(O)NR^{1c}R^{1d}$); C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai nhóm R^{1e},

trong đó hai R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N (mà được ưu tiên) và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) $C(O)C_1$-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl, tốt hơn là từ (i) hydro và (ii) C_1-C_3alkyl;

R_2 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_3 được chọn từ (i) halo; (ii) haloC_1-C_3alkyl, đặc biệt là từ halo và mono-, di- hoặc tốt hơn là tri-halometyl; và (iii) xyano;

R_4 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo; và (iii) C_1-C_3alkyl, đặc biệt là từ hydro, halo và metyl;

R_5 được chọn từ

(i) hydro;

(ii) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng C_3-C_6xycloalkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng C(O)C_1-C_3alkyl;

(iii) halo;

(iv) hydroxyC_1-C_6alkoxy (trong đó phần alkoxy theo một phương án tùy ý được đơteri hóa, ví dụ như được đơteri hóa hoàn toàn);

(v) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy;

(vi) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

(vii) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy;

(viii) $NR^{5a}R^{5b}$;

(ix) C_1-C_3alkyl;

(x) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và

(xi) hydroxy

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

hoặc

R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng no tùy ý mang thêm nhóm hydroxy;

R_6 được chọn từ (i) hydro; (ii) xyano; (iii) $C(O)NHR^{6a}$; (iv) NHR^{6b}; và (v) C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl; và

R^8 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, đặc biệt là hydro hoặc metyl.

Khi R_2 là halo, R_2 tốt hơn là flo. Khi R_3 là halo, R_3 tốt hơn là clo. Khi R_4 là halo, R_4 tốt hơn là flo. Theo phương án được ưu tiên, R_3 là clo và R_4 là flo. Theo phương án được ưu tiên hơn, R_2 là hydro hoặc flo, R_3 là clo và R_4 là flo.

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH và W là CH-R_W.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH, W là CH-R_W và Z là O.

Sáng chế đề xuất, theo khía cạnh thứ hai, hợp chất có công thức (I) như thể hiện ở trên hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH và N;

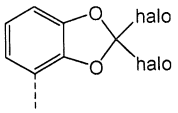
Y là CH;

Z được chọn từ O và NH;

A được chọn từ (i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC$_1$-C$_3$alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là từ N và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C$_1$-C$_3$alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức



;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C$_1$-C$_3$alkoxy; (iv) hydroxy-C$_1$-C$_3$alkyl; (v) C$_1$-C$_3$alkyl; và (vi) C$_1$-C$_3$alkoxy-C$_1$-C$_3$alkyl;

Q được chọn từ (i) –C(R^7)$_2$-N(R^8)-R^1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C$_1$-C$_3$alkyl, C$_1$-C$_3$alkoxy, halo và metylen (-CH$_2$-) tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_1 được chọn từ hydro; C$_1$-C$_6$alkyl; và (CH$_2$)$_{0-2}$$R_{1a}$ trong đó

R_{1a} được chọn từ (i) C$_1$-C$_3$alkoxy; (ii) C$_3$-C$_6$xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC$_1$-C$_4$alkyl; C$_1$-C$_4$alkoxy; C(O)OC$_1$-C$_3$alkyl; CO$_2$H; C(O)N$R^{1c}$$R^{1d}$;C$_1$-C$_6$alkyl; halo; haloC$_1$-C$_3$alkoxy-C$_1$-C$_3$alkyl; SO$_2C_1$-C$_3$alkyl; haloC$_1$-C$_3$alkyl; N$HR^{1b}$; C(O)N$R^{1c}$$R^{1d}$; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai nhóm R^{1e}; trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N (được ưu tiên) và O, hoặc C$_3$-C$_6$xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý

bằng hydroxy hoặc oxo; và (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}C(O)di(C_1$-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; $C(O)C_1$-C_3alkyl; hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ $C(O)C_1$-C_3alkyl; và SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl,

R_2 là hydro hoặc tốt hơn là halo,

R_3 là halo; haloC_1-C_3alkyl, đặc biệt là mono-, di- hoặc đặc biệt là tri-halometyl; hoặc xyano,

R_4 được chọn từ hydro; halo; và C_1-C_3alkyl (mà cái sau đặc biệt là metyl),

R_5 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo-C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iii) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy; (v) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng SO_2C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, CO_2H hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng $C(O)C_1$-C_3alkyl; (vi) C_1-C_3alkyl; (vii) hydroxyC_1-C_6alkoxy; (viii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (ix) hydroxy,

R_6 là xyano; $C(O)NHR^{6a}$; NHR^{6b}; hoặc C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy,

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; và (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl; và

R^8 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, đặc biệt là hydro hoặc metyl.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y là CH;

Z được chọn từ O và NH;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (iv) C_1-C_3alkyl; và (v) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) –C(R^7)$_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; và (ii) R_{1a}; trong đó

R_{1a} được chọn từ C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là hydro hoặc tốt hơn là halo;

R_3 là halo;

R_4 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_5 được chọn từ halo-C_1-C_6alkoxy, hydroxy, C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

R_6 là C(O)NHR^{6a};

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Đối với khía cạnh thứ hai và khía cạnh thứ ba của sáng chế, đặc biệt là các phương án sau đây được ưu tiên:

Khi R_2 là halo, R_2 tốt hơn là flo. Khi R_3 là halo, R_3 tốt hơn là clo. Khi R_4 là halo, R_4 tốt hơn là flo. Theo phương án được ưu tiên, R_3 là clo và R_4 là flo. Theo phương án được ưu tiên hơn, R_2 là hydro hoặc flo, R_3 là clo và R_4 là flo.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai hoặc khía cạnh thứ ba của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai hoặc khía cạnh thứ ba của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH và W là CH-R_W.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai hoặc khía cạnh thứ ba của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CH, W là CH-R_W và Z là O.

Sáng chế đề xuất, theo khía cạnh thứ tư, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y là CH;

Z được chọn từ O; và NH;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc (ii) haloC_1-C_3alkoxy, đặc biệt là phenyl không được thế;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) –$C(R^7)_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt và ở vị trí α đối với nguyên tử cacbon liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; và (ii) R_{1a}; trong đó

R_{1a} là C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là halo, đặc biệt là flo;

R_3 là halo, đặc biệt là clo;

R_4 là halo, đặc biệt là flo;

R_5 được chọn từ C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

R_6 là $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

mỗi R^7 là hydro.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế này" hoặc "hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất có công thức (I)" dùng để chỉ hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) và muối (tốt hơn là đều là dược dụng) của chúng, cũng như là tất cả các đồng phân lập thể (bao gồm đồng phân không đối quang và đồng phân đối ảnh), đồng phân cản quay, đồng phân quay, chất hỗ biến, và hợp chất được gắn nhãn đồng vị (bao gồm sự thế đơteri), cũng như là các gốc vốn đã được tạo thành.

Cụ thể là, hợp chất có công thức (Ic) và (Id) là đồng phân cản quay cố định về mặt không gian. Hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib) bao gồm tất cả các đồng phân lập thể, bao gồm đồng phân không đối quang, đồng phân cản quay, đồng phân đối ảnh, hỗn hợp của chúng và hỗn hợp triệt quang.

Sự có mặt của đồng phân không đối quang có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực với các công cụ chẳng hạn như NMR. Sự tách của đồng phân không đối quang có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, với các công cụ chẳng hạn như HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao - high performance liquid chromatography), sắc ký lớp mỏng, SFC (sắc ký lỏng siêu tới hạn - supercritical fluid chromatography), GC (sắc ký khí - gas chromatography), hoặc kỹ thuật tái kết tinh. Sự tách của đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực với các công cụ chẳng hạn như HPLC bất đối xứng, SFC bất đối xứng, GC bất đối xứng.

Hợp chất theo sáng chế, cụ thể là, hợp chất biaryl được thế ortho có thể thể hiện hiện tượng đồng phân quay, cấu dạng, được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng hiện

tượng đồng phân cản quay (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1142-55). Trong một số trường hợp, tùy thuộc vào các phần tử thế R_4 và R_6, hợp chất biaryl theo sáng chế thể hiện hiện tượng đồng phân cản quay.

Do đó, hợp chất có công thức (I), và công thức con (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) và hỗn hợp đồng phân của chúng (bao gồm hỗn hợp đồng phân không đối quang, hỗn hợp đồng phân đối ảnh và hỗn hợp triệt quang), cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Định nghĩa

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_1-C_6alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chưa no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Các thuật ngữ "C_1-C_3alkyl" và "C_1-C_4alkyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về C_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (iso-propyl), n-butyl, n-pentyl, 1,1-dimetyletyl (t-butyl) và hexyl.

Nhìn chung, trừ khi có chỉ dẫn khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn rõ ràng bởi ngữ cảnh, đối với phần tử thế có chứa hai hoặc hơn hai nhóm con, nhóm được kể tên cuối cùng là điểm gắn gốc, ví dụ như, "alkylaryl" có nghĩa là gốc hóa trị một trong số công thức alkyl-aryl-, trong khi "arylalkyl" có nghĩa là gốc hóa trị một trong số công thức aryl-alkyl-.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxyC_1-C_4alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $–R_a$-OH, trong đó R_a là C_1-C_4alkyl như xác định ở trên. Các ví dụ về hydroxyC_1-C_4alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxy-metyl, 2-hydroxy-etyl, 2-hydroxy-propyl và 3-hydroxy-propyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxyC_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $–R_a$-OH, trong đó R_a là C_1-C_3alkyl như xác định ở trên. Các ví dụ về hydroxyC_1-C_3alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxy-metyl, 2-hydroxy-etyl, 2-hydroxy-propyl và 3-hydroxy-propyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_3-C_6xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon đơn vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về C_3-C_6xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_1-C_6alkoxy" để chỉ gốc có công thức -OR_a trong đó R_a là gốc C_1-C_6alkyl như được xác định chung ở trên. Các thuật ngữ "C_1-C_3alkoxy" và "C_1-C_4alkoxy" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về C_1-C_6alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, và hexoxy.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3 alkyl" dùng để chỉ gốc C_1-C_3-alkyl như xác định ở trên, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_3-alkyl được thay thế bằng C_1-C_3-alkoxy.

"Halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Tốt hơn là, halo là flo, clo hoặc brom. Tốt hơn nữa là, halo là flo hoặc clo.

Thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ gốc =O.

Thuật ngữ "sulfonyl" dùng để chỉ gốc $-S(=O)_2-$.

Thuật ngữ "amino" dùng để chỉ gốc $-NH_2$.

Thuật ngữ "NHR^{1b}" dùng để chỉ gốc $-N(H)R^{1b}$. Tương tự, thuật ngữ chẳng hạn như "$NR^{5a}R^{5b}$" dùng để chỉ gốc $-N(R^{5a})R^{5b}$.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halogenC_1-C_3alkyl" hoặc "haloC_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc C_1-C_3alkyl, như xác định ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như xác định ở trên. Các ví dụ về halogenC_1-C_3alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 1,1-difloetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-flopropyl, 3,3-diflopropyl và 1-flometyl-2-floetyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloC_1-C_6alkoxy" dùng để chỉ C_1-C_6alkoxy như xác định ở trên, trong đó ít nhất là một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_6alkoxy được thế bằng gốc halo, như xác định ở trên. Thuật ngữ "haloC_1-C_3alkoxy" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về haloC_1-C_6alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometoxy, diflometoxy, trifloetoxy, 2-flopropoxy, 3,3-diflopropoxy.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxyC_1-C_6alkoxy" dùng để chỉ gốc C_1-C_6alkoxy như xác định ở trên, trong đó ít nhất là một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_6alkoxy được thay thế bằng OH. Thuật ngữ "hydroxyC_1-C_3alkoxy cần được hiểu theo đó. Ví dụ về hydroxyC_1-C_6alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetoxy, hydroxyetoxy, 2-hydroxypropoxy.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy" dùng để chỉ gốc C_1-C_3alkoxy như xác định ở trên, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_3alkoxy được thay thế bằng -O-C_1-C_3alkyl. Ví dụ về C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-metoxyetoxy.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc C_1-C_3alkyl như xác định ở trên, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1-C_3alkyl được thay thế bằng haloC_1-C_3alkoxy như xác định ở trên. Các ví dụ về haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở (diflometoxy)metyl (tức là CHF_2-O-CH_2-).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "$C(O)NR^{1c}R^{1d}$" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-$N(R_{a2})_2$ trong đó R_{a1} là gốc carbonyl và mỗi R_{a2} là gốc R^{1c} hoặc R^{1d}, mỗi trong số chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau, như định nghĩa trong bản mô tả này.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C(O)di(C_1-C_3alkyl)amino" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-$N(R_{a2})_2$ trong đó R_{a1} là gốc carbonyl và mỗi R_{a2} là C_1-C_3alkyl như định nghĩa trong bản mô tả này, và mỗi có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C(O)C_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-C_1-C_3alkyl trong đó R_{a1} là gốc carbonyl và C_1-C_3alkyl là như xác định ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "$C(O)NHR^{6a}$" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-N(H)-R^{6a} trong đó R_{a1} là gốc carbonyl và R^{6a} là như định nghĩa trong bản mô tả này.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "S-haloC_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -S-haloC_1-C_3alkyl trong đó haloC_1-C_3alkyl là như xác định ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C(O)OC_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-O-C_1-C_3alkyl trong đó R_{a1} là gốc carbonyl và C_1-C_3alkyl là như xác định ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "SO_2C_1-C_3alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức –S(=O)$_2$–R_{a2} trong đó R_{a2} là C_1-C_3alkyl như xác định ở trên.

Thuật ngữ "C_1-C_3alkylen" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc hóa trị hai chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chưa no, và có từ một đến ba nguyên tử cacbon. Trong các phương án mà vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh của Q (hoặc Q_1) được thế bằng C_1-C_3alkylen

tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối, C_1-C_3alkylen tốt hơn là propylen (–CH_2-CH_2-CH_2–), etylen (–CH_2-CH_2–) hoặc metylen (–CH_2–).

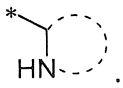
Thuật ngữ "$(CH_2)_{0-2}R_{1a}$" dùng để chỉ gốc có công thức –$(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, tức là, gốc R_{1a} được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua liên kết, cầu nối metylen hoặc cầu nối etylen.

Thuật ngữ "$(CH_2)_{0-1}$C(O)di(C_1-C_3alkyl)amino" dùng để chỉ gốc có công thức –$(CH_2)_{0-1}$–R_{a3} và R_{a3} là gốc C(O)di(C_1-C_3alkyl)amino như xác định ở trên.

Thuật ngữ $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ dùng để chỉ gốc có công thức –$(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O" dùng để chỉ vòng đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, piperazinyl, piperidyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, dioxanyl và morpholinyl. Tốt hơn là thuật ngữ này bao gồm piperidyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl và morpholinyl. Các thuật ngữ "vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O" và "vòng dị vòng no có 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O" cần được hiểu theo đó.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và –$S(=O)_2$" dùng để chỉ vòng đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, S-oxo-thiomorpholinyl hoặc S,S-dioxothiomorpholinyl. Để cho rõ ràng, theo các phương án nhất định mà N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, điều này có thể được thể hiện bằng công thức sau đây



Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, tốt hơn là từ N hoặc S" dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng. Các ví dụ về thuật ngữ này bao gồm nhưng không giới hạn ở oxazolyl, isozaolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl và thiazolyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S" dùng để chỉ vòng đơn vòng thơm và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, oxazolyl, và thiazolyl. Điểm gắn vào vòng imidazolyl tốt hơn là vào nguyên tử nitơ của vòng imidazolyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và S" dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl và thiazolyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N" dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl và pyridinyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N" (trong đó N cũng có thể là NH) dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tetrazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl.

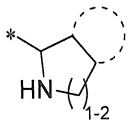
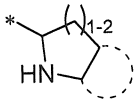
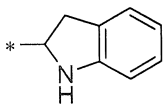
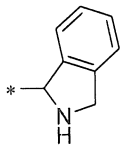
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N" dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl và pyridinyl.

Như dùng trong bản mô tả này, vòng dị vòng thơm trong phần tử thế được xác định dưới dạng "vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, tốt hơn là từ N hoặc S" có thể được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo.

Cần hiểu rằng sự thế của dị vòng thơm này bằng oxo có nghĩa là bao gồm vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong đó chất hỗ biến thơm tồn tại, như ví dụ như trong hệ thống 1H-pyridin-2-on (xem ví dụ như ví dụ 92).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh" liên quan đến các phương án trong đó R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử N (trong đó N cũng có thể là

NH) mà chúng được gắn vào tạo thành vòng này, bao gồm làm ví dụ, nhưng không giới hạn ở, vòng azetidinyl, vòng pyrolidin, hoặc vòng piperidin.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N" dùng để chỉ hệ vòng vị vòng hai vòng thơm no một phần mà vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại N, được dung hợp với vòng benzen hoặc vòng thơm dị loại. Theo các phương án nhất định mà N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, điều này có thể được thể hiện bằng công thức sau đây  hoặc  , mà vòng nét đứt thể hiện vòng benzo hoặc heteroaryl. Các ví dụ đại diện là indolinyl, isoindolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và dạng tương tự. Tốt hơn là, nó là  hoặc  .

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế tùy ý" bao gồm không được thế hoặc được thế.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hơn một lần" bao gồm 2, 3, 4, 5, hoặc 6 lần. Tốt hơn là, nó bao gồm 2 hoặc 3 lần.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hơn một" bao gồm 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Tốt hơn là, nó bao gồm 2 hoặc 3.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ít nhất là một nguyên tử khác loại" bao gồm 1, 2, 3, 4 hoặc 5, tốt hơn là 1, 2, 3 hoặc 4, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại.

Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ như "chẳng hạn như" hoặc "tốt hơn là") được đề xuất trong bản mô tả này, chỉ nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách khác.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ nhóm bảo vệ (protecting group - PG) nitơ trong hợp chất có công thức (IV) và các công thức con của chúng dùng để chỉ nhóm mà cần bảo vệ nhóm chức có liên quan chống lại các phản ứng thứ cấp không mong muốn, chẳng hạn như sự axyl hóa, sự ete hóa, sự este hóa, sự oxy hóa, sự phân ly trong dung

môi và các phản ứng tương tự. Nó có thể được loại bỏ trong điều kiện khử bảo vệ. Tùy thuộc vào nhóm bảo vệ được sử dụng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết làm thế nào để loại bỏ nhóm bảo vệ để thu được nhóm amin NH_2 tự do bằng cách tham khảo các quy trình đã biết. Chúng bao gồm việc tham khảo đến các sách giáo khoa và quy trình nêu trong tài liệu về hóa học hữu cơ chẳng hạn như J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, và trong "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 và các ấn bản muộn hơn của chúng.

Nhóm bảo vệ nitơ được ưu tiên thường có chứa: C_1-C_6alkyl (ví dụ như *tert*-butyl), tốt hơn là C_1-C_4alkyl, tốt hơn nữa là C_1-C_2alkyl, tốt nhất là C_1alkyl mà được thế một lần, hai lần hoặc ba lần bằng trialkylsilyl-C_1-C_7alkoxy (ví dụ như trimetylsilyetoxy),

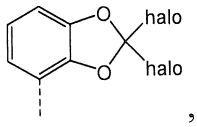
aryl, tốt hơn là phenyl, hoặc nhóm dị vòng (ví dụ như, benzyl, cumyl, benzhydryl, pyrolidinyl, trityl, pyrolidinylmetyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metylbenzen) trong đó vòng aryl hoặc nhóm dị vòng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều, ví dụ như hai hoặc ba, gốc, ví dụ như được chọn từ nhóm gồm có C_1-C_7alkyl, hydroxy, C_1-C_7alkoxy (*ví dụ như* para-metoxy benzyl (PMB)), C_2-C_8-alkanoyl-oxy, halogen, nitro, xyano, và CF_3,

aryl-C_1-C_2-alkoxycarbonyl (tốt hơn là phenyl-C_1-C_2-alkoxycarbonyl (ví dụ như benzyloxycarbonyl (Cbz), benzyloxymetyl (BOM), pivaloyloxymetyl (POM)), C_1-C_{10}-alkenyloxycarbonyl, C_1-C_6alkylcarbonyl (ví dụ như axetyl hoặc pivaloyl), C_6-C_{10}-arylcarbonyl; C_1-C_6-alkoxycarbonyl (ví dụ như *tert*butoxycarbonyl (Boc), metylcarbonyl, tricloetoxycarbonyl (Troc), pivaloyl (Piv), alyloxycarbonyl), C_6-C_{10}-arylC_1-C_6-alkoxycarbonyl (*ví dụ như* 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc)), alyl hoặc cinnamyl, sulfonyl hoặc sulfenyl, nhóm sucxinimidyl, nhóm silyl (*ví dụ như* triarylsilyl, trialkylsilyl, trietylsilyl (TES), trimetylsilyletoxymetyl (SEM), trimetylsilyl (TMS), tri*iso*propylsilyl hoặc *tert*butyldimetylsilyl).

Theo sáng chế, nhóm bảo vệ (PG) được ưu tiên có thể được chọn từ nhóm có chứa *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), para-metoxy benzyl (PMB), metyloxycarbonyl và benzyl. Nhóm bảo vệ (PG) tốt hơn là *tert*-butyloxycarbonyl (Boc).

Thuật ngữ "phenyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-C_6H_5$.

Thuật ngữ "halobenzodioxol" dùng để chỉ gốc 1,3-benzodioxol có công thức



,

trong đó halo là như xác định ở trên. Tốt hơn là, cả hai nhóm halo là flo.

Thuật ngữ "đồng phân lập thể" hoặc "các đồng phân lập thể" dùng để chỉ hợp chất, mà có cấu tạo hóa học tương đồng, nhưng khác ở sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ "đồng phân không đối quang" hoặc "các đồng phân không đối quang" dùng để chỉ các đồng phân lập thể không liên quan dưới dạng ảnh qua gương. Đồng phân không đối quang đặc trưng bởi sự khác biệt về tính chất vật lý, và bởi một số khác biệt ở thuộc tính hóa học. Hỗn hợp của các đồng phân không đối quang có thể tách ra trong các quy trình phân tích chẳng hạn như sắc ký hoặc kết tinh.

Thuật ngữ "đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ một trong một cặp thực thể phân tử mà là ảnh qua gương của nhau và không chồng khít lên nhau.

Thuật ngữ "hỗn hợp đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối ảnh, hợp phần mà có chứa tỉ lệ hoặc tỉ lệ phần trăm lớn hơn của một trong số các đồng phân đối ảnh của hợp chất theo sáng chế, tương quan với đồng phân đối ảnh kia, hoặc chất triệt quang.

Thuật ngữ "hỗn hợp đồng phân không đối quang" dùng để chỉ hỗn hợp được làm giàu đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của các đồng phân không đối quang có tỉ lệ ngang bằng.

Thuật ngữ "được làm giàu đồng phân không đối quang" dùng để chỉ hợp phần mà có chứa tỉ lệ hoặc tỉ lệ phần trăm lớn hơn của một trong số các đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế, tương quan với (các) đồng phân không đối quang khác.

Thuật ngữ "đồng phân cản quay" dùng để chỉ đồng phân lập thể bắt nguồn từ sự quay giới hạn quanh liên kết đơn trong đó hàng rào quay đủ cao để cho phép phân tách các loại đồng phân. Thông thường, sự quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn chặn, hoặc làm chậm đi nhiều, như là kết quả của sự tương tác không gian với các phần khác của phân tử và phần tử thế ở cả hai đầu của liên kết đơn là bất đối xứng, dẫn đến đơn vị lập thể được gọi là "trục bất đối xứng".

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "YAP" dùng để chỉ protein kết hợp yes, còn gọi là YAP1 hoặc YAP65.

Bất cứ khi nào YAP được đề cập trong bản mô tả này nó cũng có thể dùng để chỉ phức hợp YAP/TAZ.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "YAP/TAZ-TEAD" dùng để chỉ phức hợp của YAP/TAZ với yếu tố phiên mã TEAD.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "NF2/LATS1/LATS2" dùng để chỉ "NF2", "LATS1", hoặc "LATS2" hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, thuốc nhuộm, và chất tương tự và các dạng kết hợp của chúng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem tài liệu, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp mà chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong dược phẩm trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ như, làm giảm hoặc ức chế enzym hoặc hoạt tính protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, làm thuyên giảm tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Theo một phương án không làm giới hạn sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, hữu hiệu để (1) ít nhất là làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc

cải thiện một phần tình trạng bệnh (i) qua trung gian tương tác protein-protein (PPI) YAP/TAZ-TEAD, hoặc (ii) liên quan đến hoạt tính PPI YAP/TAZ-TEAD, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt tính của PPI YAP/TAZ-TEAD, hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PPI YAP/TAZ-TEAD; hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của YAP/TAZ-TEAD. Theo phương án không làm giới hạn sáng chế khác, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, hữu hiệu để ít nhất là làm giảm hoặc ức chế một phần hoạt tính của PPI YAP/TAZ-TEAD.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật. Thông thường động vật là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ như, động vật linh trưởng (ví dụ như, con người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt, cá, chim và đối tượng tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo phương án khác nữa, đối tượng là người.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ sự giảm đi hoặc sự kìm hãm của tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc sự giảm đáng kể của hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

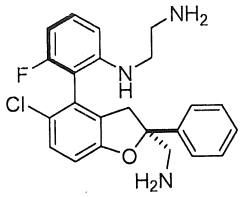
Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" của bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng trong một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong số các triệu chứng lâm sàng của chúng). Theo phương án khác "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất là một thông số vật lý bao gồm các thông số mà có thể không được nhận thức rõ bởi bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, "điều trị", "việc điều trị", hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ như, làm ổn định triệu chứng không được nhận thức rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ như, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác nữa, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng là “có nhu cầu” điều trị nếu đối tượng này có thể hưởng lợi về mặt sinh học, y tế hoặc về chất lượng cuộc sống từ điều trị này.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ tương tự dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao hàm cả nghĩa số ít và nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra là có nghĩa khác trong bản mô tả này hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh.

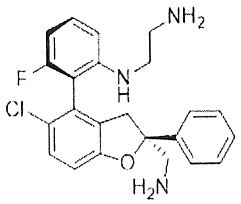
Khi tên hợp chất có * được chỉ ra bên cạnh cấu hình hóa học lập thể, ví dụ như trong tên; N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a), điều này dùng để chỉ hỗn hợp triệt quang của cả hai đồng phân đối ảnh, tức là lần lượt là N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin và N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin. Tên; N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2b) cần được hiểu theo đó.

Khi cấu trúc hợp chất được vẽ với hóa học lập thể tuyệt đối chưa được xác định, ví dụ như, như trong ví dụ 2a



(không có liên kết hình nêm) điều này có nghĩa là hỗn hợp triệt quang của đồng phân không đối quang đơn lẻ với hóa học lập thể tương đối được chỉ ra.

Để cho rõ ràng, trong đó hợp chất được vẽ với liên kết hình nêm, ví dụ như ví dụ 2a-1, điều này có nghĩa là đồng phân không đối quang đơn lẻ với hóa học lập thể tuyệt đối như chỉ ra trong cấu trúc hóa học. Do đó hợp chất của ví dụ 2a-1 với cấu trúc như thể hiện dưới đây,



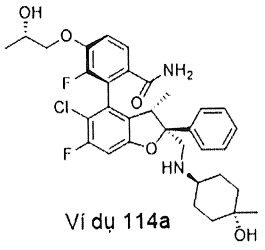
Ví dụ 2a-1

là hợp chất N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được gọi tên bằng cách sử dụng quy tắc xoắn ốc Cahn-Ingold-Prelog (CIP), với các ký hiệu lập thể (*P*) hoặc (*M*) Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013 (the IUPAC "Blue Book"), Cambridge, UK: Royal Soc. of Chem., 2014, https://doi.org/10.1039/9781849733069, Chapter P-9, "Specification of Configuration and Conformation", https://doi.org/10.1039/9781849733069-01156).

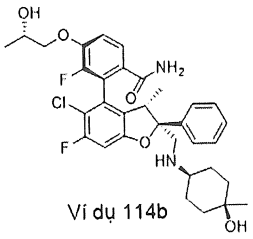
Ký hiệu lập thể "cis" và "trans" có thể được sử dụng để mô tả cấu hình tương đối của phần tử thế trên vòng xycloalkyl của hợp chất được lấy ví dụ trong bản mô tả này mà mang gốc 1,4-xyclohexyl hoặc 1,3-xyclobutyl được thế hai lần. Ký hiệu lập thể "cis" hoặc "trans" mô tả sự sắp xếp tương đối của phần tử thế có độ ưu tiên CIP cao nhất trên mỗi trong số hai vị trí được thế của vòng xycloalkyl. Ví dụ như, trong trường hợp của ví dụ 114a, ký hiệu lập thể "trans" có nghĩa là nhóm hydroxyl và amin trên vòng xyclohexyl được định vị trên các phía đối diện của mặt phẳng của vòng xyclohexyl; trong khi đó trong trường hợp của ví dụ 114b ký hiệu lập thể "cis" có nghĩa là nhóm hydroxyl và amin được định vị trên cùng một phía của mặt phẳng của vòng xyclohexyl.

Ví dụ 114a: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit.



Ví dụ 114a

Ví dụ 114b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit



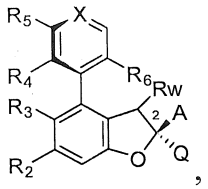
Ví dụ 114b

Theo cách khác, các tên sau đây của hợp chất của ví dụ 114a và ví dụ 114b có thể được sử dụng:

Ví dụ 114a: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit

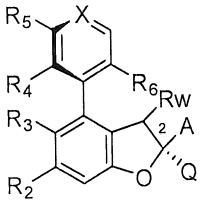
Ví dụ 114b: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit

Khi trung tâm lập thể tại vị trí 2 trên vòng dihydrobenzofuran của hợp chất theo sáng chế này được vẽ như được minh họa dưới đây (tức là, với liên kết hình nêm)

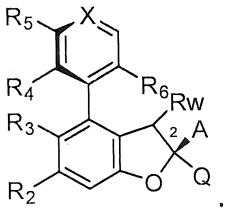


,

điều này cũng có thể được thể hiện dưới dạng



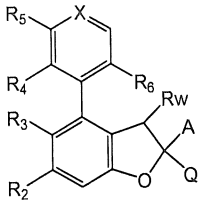
hoặc dưới dạng



.

Do đó cần hiểu rằng, khi có thể áp dụng, hóa học lập thể tại vị trí đó của hợp chất theo sáng chế này có thể được vẽ với liên kết phẳng vào phần tử thế "A" hoặc "Q" hoặc với liên kết hình nêm vào phần tử thế "A" hoặc phần tử thế "Q".

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối dược dụng của chúng

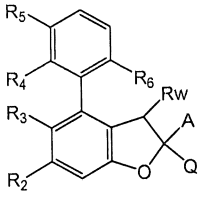


(Ia),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, A là vòng phenyl.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia*) hoặc muối dược dụng của chúng



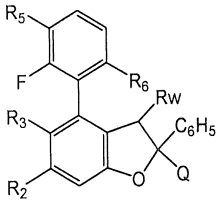
(Ia*),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Khi R_2 là halo, R_2 tốt hơn là flo. Khi R_3 là halo, R_3 tốt hơn là clo. Khi R_4 là halo, R_4 tốt hơn là flo. Theo phương án được ưu tiên, R_3 là clo và R_4 là flo. Theo phương án được ưu tiên hơn, R_2 là flo, R_3 là clo và R_4 là flo.

Theo phương án được ưu tiên, A là vòng phenyl.

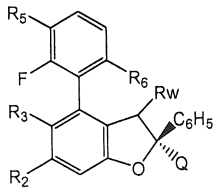
Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của chúng



(Ia-1),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

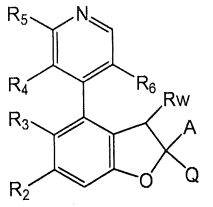
Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc muối dược dụng của chúng


(Ia-1),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Khi R_2 là halo, R_2 tốt hơn là flo. Khi R_3 là halo, R_3 tốt hơn là clo. Theo phương án được ưu tiên, R_3 là clo. Theo phương án được ưu tiên hơn, R_2 là flo và R_3 là clo.

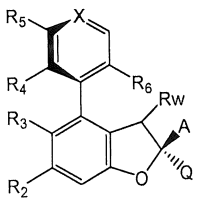
Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối dược dụng của chúng


(Ib),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, A là vòng phenyl.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ic) hoặc muối dược dụng của chúng


(Ic),

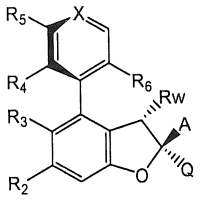
trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế và tốt hơn là R_3 và R_4 có nghĩa không phải là hydro, như đã bộc lộ đối với khía cạnh sáng chế tương ứng.

Theo phương án được ưu tiên, A là vòng phenyl.

Theo phương án khác, A là vòng phenyl và X là CH.

Theo phương án khác, A là vòng phenyl và X là N.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Id) hoặc muối dược dụng của chúng


(Id),

trong đó phần tử thế được xác định như trên trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của sáng chế và tốt hơn là R_3 và R_4 có nghĩa không phải là hydro, như đã bộc lộ đối với khía cạnh sáng chế tương ứng.

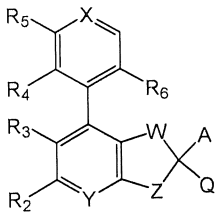
Theo phương án được ưu tiên, A là vòng phenyl.

Theo phương án khác, A là vòng phenyl và X là CH.

Theo phương án khác, A là vòng phenyl và X là N.

Các phương án khác nhau được liệt kê của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với một, hơn một hoặc tất cả các dấu hiệu xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế.

Phương án 1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng,


(I)

trong đó

W được chọn từ O; và CH-R_W;

X được chọn từ CH; và N;

Y được chọn từ CH; và N;

Z được chọn từ CH_2; O; và NH;

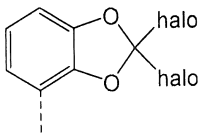
trong đó khi Y là N, W là CH-R_w, và Z là O;

A được chọn từ

(i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là từ N và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức



;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C_1-C_3alkoxy; (iv) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (v) C_1-C_3alkyl; và (vi) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và $-S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_1 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkyl (trong đó alkyl này theo một phương án tùy ý được đoteri hóa, ví dụ như được đoteri hóa hoàn toàn); và (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} được chọn từ (i) hydroxyC_1-C_4alkyl; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; $C(O)C_1$-C_3alkyl; hoặc oxo; (iv) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy;

$C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, tốt hơn là $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai nhóm R^{1e},

trong đó hai R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N (mà được ưu tiên) và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) $C(O)C_1$-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl, tốt hơn là từ (i) hydro và (ii) C_1-C_3alkyl;

R_2 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_3 được chọn từ (i) halo; (ii) haloC_1-C_3alkyl, đặc biệt là từ halo và mono-, di- hoặc tốt hơn là tri-halometyl; và (iii) xyano;

R_4 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo; và (iii) C_1-C_3alkyl, đặc biệt là từ hydro, halo và metyl;

R_5 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng C_3-C_6xycloalkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng $C(O)C_1$-C_3alkyl;

(iii) halo; (iv) hydroxyC_1-C_6alkoxy (trong đó phần alkoxy theo một phương án tùy ý được đoteri hóa, ví dụ như được đoteri hóa hoàn toàn); (v) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (vi) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; (vii) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy; (viii) $NR^{5a}R^{5b}$; (ix) C_1-C_3alkyl; (x) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (xi) hydroxy

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

hoặc

R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng no tùy ý mang thêm nhóm hydroxy;

R_6 được chọn từ (i) hydro; (ii) xyano; (iii) $C(O)NHR^{6a}$; (iv) NHR^{6b}; và (v) C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl; và

R^8 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, đặc biệt là hydro hoặc metyl.

Phương án 2. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của chúng,

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y là CH;

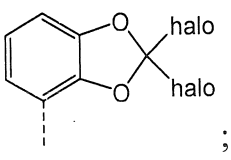
Z được chọn từ O, và NH;

A được chọn từ

(i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là từ N và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức



;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C_1-C_3alkoxy; (iv) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (v) C_1-C_3alkyl; và (vi) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R^1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy và halo;

R_1 được chọn từ hydro; C_1-C_6alkyl; và $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$ trong đó

R_{1a} được chọn từ (i) C_1-C_3alkoxy; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$;C_1-C_6alkyl; halo; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai R^{1e}; (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}$C(O)di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; C(O)C_1-C_3alkyl; hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ C(O)C_1-C_3alkyl; và SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl,

trong đó hai R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N (được ưu tiên) và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R_2 là hydro hoặc tốt hơn là halo,

R_3 là halo; haloC_1-C_3alkyl, đặc biệt là mono-, di- hoặc tốt hơn là tri-halometyl; hoặc xyano,

R_4 được chọn từ hydro; halo; và C_1-C_3alkyl (đặc biệt là metyl),

R_5 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo-C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iii) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy; (v) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng SO_2C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, CO_2H hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng C(O)C_1-C_3alkyl; (vi) C_1-C_3alkyl; (vii) hydroxyC_1-C_6alkoxy; (viii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (ix) hydroxy,

R_6 là xyano; C(O)NHR^{6a}; NHR^{6b}; hoặc C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy,

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; và (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl; và

R^8 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, đặc biệt là metyl.

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y là CH;

Z được chọn từ O và NH;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (iv) C_1-C_3alkyl; và (v) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, tốt hơn là trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; (ii) $R_{1a;}$ trong đó

R_{1a} được chọn từ C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là hydro hoặc tốt hơn là halo;

R_3 là halo;

R_4 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_5 được chọn từ hydroxy, C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

R_6 là $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Phương án 4. Hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3,

trong đó

W là CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y là CH;

Z được chọn từ O và NH;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy, đặc biệt là phenyl không được thế;

R_w được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl, hoặc là hydroxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt và ở vị trí α đối với nguyên tử cacbon liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; (ii) R_{1a}; trong đó

R_{1a} được chọn từ C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là halo, đặc biệt là flo;

R_3 là halo, đặc biệt là clo;

R_4 là halo, đặc biệt là flo;

R_5 được chọn từ C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

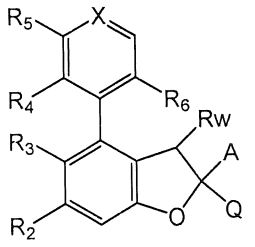
R_6 là $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

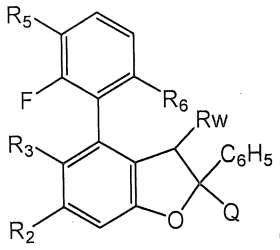
mỗi R^7 là hydro.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3 hoặc 4 có công thức (Ia), hoặc muối dược dụng của chúng,



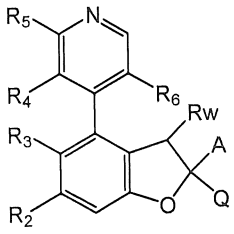
(Ia).

Phương án 6. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3, 4 hoặc 5 có công thức (Ia-1), hoặc muối dược dụng của chúng,



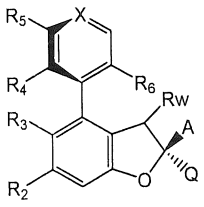
(Ia-1).

Phương án 7. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3, 4 hoặc 5 có công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của chúng,



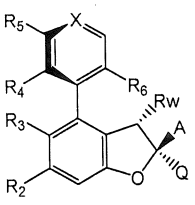
(Ib).

Phương án 8. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3, 4 hoặc 5 có công thức (Ic), hoặc muối dược dụng của chúng,



(Ic).

Phương án 9. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3, 4 hoặc 5 có công thức (Id), hoặc muối dược dụng của chúng,



(Id).

Phương án 10. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3 hoặc 4 hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Y là CH.

Phương án 11. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3 hoặc 4 hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Y là CH và W là CH-R_W.

Phương án 12. Hợp chất theo phương án 1, 2, 3 hoặc 4, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Y là CH, W là CH-R_W và Z là O.

Phương án 13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, từ 7 đến 12, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó A là vòng phenyl, mà vòng phenyl không được thế.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_3 là clo.

Phương án 15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, từ 7 đến 14, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_4 là flo.

Phương án 16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_2 là flo.

Phương án 17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, từ 8 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó X là CH.

Phương án 18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, từ 8 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó X là N.

Phương án 19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 18, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_5 được chọn từ (i) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng C_3-C_6xycloalkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng C(O)C_1-C_3alkyl; (ii) hydroxyC_1-C_6alkoxy; (iii) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy.

Phương án 20. Hợp chất theo phương án 19, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_5 được chọn từ (i) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng C_3-C_6xycloalkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; vòng dị vòng thơm có 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng C(O)C_1-C_3alkyl;

(ii) hydroxyC_1-C_6alkoxy; (iii) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy.

Phương án 21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_5 được chọn từ (i) C_1-C_6alkoxy; (ii)

hydroxyC_1-C_6alkoxy; (iii) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy.

Phương án 22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 21, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_5 là hydroxyC_1-C_6alkoxy hoặc C_1-C_6-alkoxy, tốt hơn là trong đó R_5 là hydroxyC_1-C_6alkoxy.

Phương án 23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_6 được chọn từ (i) xyano; (ii) $C(O)NHR^{6a}$, tốt hơn là R_6 là $C(O)NHR^{6a}$.

Phương án 24. Hợp chất theo phương án 23, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl.

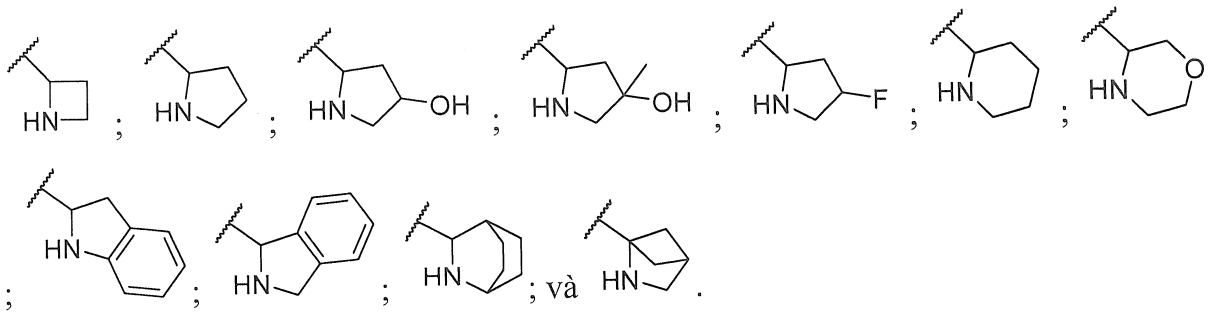
Phương án 25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{6a} là hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

Phương án 26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{6a} là C_1-C_3alkyl.

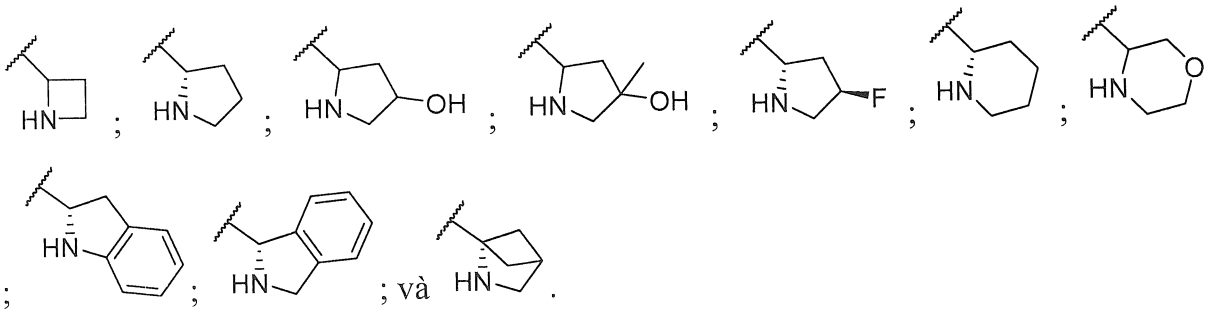
Phương án 27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{6a} là metyl.

Phương án 28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là (i) $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, tốt hơn là Q là $–C(R^7)_2$-NH-R_1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối.

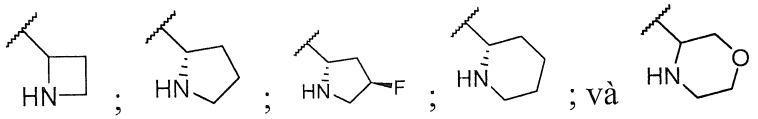
Phương án 29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $–C(R^7)_2$-$N(R_8)$-R_1, tốt hơn là Q là $–C(R^7)_2$-NH-R_1, hoặc được chọn từ nhóm gồm có:



Phương án 30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 29, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, tốt hơn là Q là $-C(R^7)_2-NH-R_1$, hoặc được chọn từ nhóm gồm có:



Phương án 31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 30, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, tốt hơn là Q là $-C(R^7)_2-NH-R_1$, hoặc được chọn từ nhóm gồm có:



Phương án 32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là



Phương án 33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31 hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkyl; (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

trong đó

R_{1a} được chọn từ (i) hydroxyC_1-C_4alkyl; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng

dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)C(O)$di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; $C(O)C_1$-C_3alkyl; hoặc oxo;

(iv) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; $C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; hoặc hai R^{1e},

trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo.

Phương án 34. Hợp chất theo phương án 33, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; (ii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

trong đó

R_{1a} được chọn từ (i) hydroxyC_1-C_4alkyl; (ii) C_3-C_6xycloalkyl, tốt hơn là xyclohexyl, tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; $C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; hoặc R^{1e},

trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng no được thế bằng oxo, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà xycloalkyl này được thế bằng hydroxy.

Phương án 35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, 33 hoặc 34, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

trong đó

R_{1a} là C_3-C_6xycloalkyl, tốt hơn là xyclohexyl, tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy;

$C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; hoặc halo.

Phương án 36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 35, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

trong đó

R_{1a} là C_3-C_6xycloalkyl, tốt hơn là xyclohexyl, tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; $C(O)OC_1$-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; C_1-C_6alkyl; hoặc halo.

Phương án 37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 36, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là $(CH_2)_0R_{1a}$, trong đó

R_{1a} là xyclohexyl, được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; $C(O)OC_1$-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; C_1-C_6alkyl; hoặc halo.

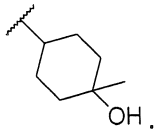
Phương án 38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 37, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là $(CH_2)_0R_{1a}$, trong đó

R_{1a} là xyclohexyl, được thế hai lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_4alkoxy; haloC_1-C_3alkyl; C_1-C_6alkyl; hoặc halo.

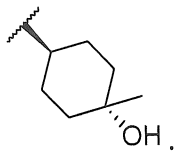
Phương án 39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 38, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là $(CH_2)_0R_{1a}$, trong đó

R_{1a} là xyclohexyl, được thế hai lần độc lập bằng hydroxy và C_1-C_6alkyl.

Phương án 40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 39, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là



Phương án 41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 40, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là



Phương án 42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 41, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl.

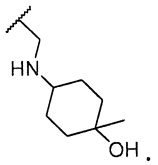
Phương án 43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 42, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó cả hai nhóm R^7 đều là hydro.

Phương án 44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 42, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó một R^7 là hydro và nhóm kia là C_1-C_3alkyl.

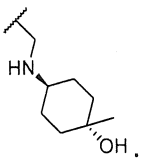
Phương án 45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 42, 44, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó một R^7 là hydro và nhóm kia là metyl.

Phương án 46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 43, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $–CH_2$-NH-R_1, trong đó R_1 như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 41.

Phương án 47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 43, 46, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là



Phương án 48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 43, 46, 47, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là



Phương án 49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 36, 42, 43, 46, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $–CH_2-NH-C_1-C_6$alkyl.

Phương án 50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, từ 33 đến 36, 42, 43, 46, 49, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Q là $–CH_2-NH-CH_3$.

Phương án 51. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất của các Ví dụ hoặc từ các hợp chất được liệt kê trong điểm 8.

Phương án 52. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin;

N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin;

2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-clo-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-flopropoxy)benzamit;

muối trifloaxetat của axit 2-(3-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-carbamoyl-2-flophenoxy)axetic;

4-(((R)-4-axetylmorpholin-2-yl)metoxy)-2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(diflometoxy)-5-flonicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-xyclopropyl-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-(pyridin-3-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((cis-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

axit (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic;

axit (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic;

2-((2R,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(xyclopropylmetoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(((4-axetamidoxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((4-(dimetylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((2R,4r,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((tert-butylamino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((((trans)-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit;

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(6-hydroxypyridin-2-yl)-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((xyclohexylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

metyl (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat;

metyl (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat;

2-((2S,4S)-2-((((Trans)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((((cis)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; và

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)benzamit.

Phương án 53. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối dược dụng của chúng, hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit; 2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino) metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

(2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

axit 2-((4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-5-(metylcarbamoyl)pyridin-2-yl)oxy)axetic;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-hydroxy-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxypyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

(2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-piperidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

(3-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(morpholin-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit; và

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit.

Phương án 54. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của chúng, mà được chọn từ

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit; và

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit.

Phương án 55. Dược phẩm có chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54.

Phương án 56. Chế phẩm kết hợp có chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.

Phương án 57. Chế phẩm kết hợp theo phương án 56, trong đó một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu được chọn từ tác nhân chống ung thư.

Phương án 58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54, hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp đồng thời hoặc tuần tự với liệu pháp chống ung thư.

Phương án 59. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 để sử dụng làm thuốc.

Phương án 60. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng.

Phương án 61. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 để sử dụng trong việc điều trị rối loạn hoặc bệnh, mà được điều trị bằng cách ức chế tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng, tốt hơn là trong đó rối loạn hoặc bệnh là bệnh ung thư.

Phương án 62. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 để sử dụng trong việc điều trị rối loạn hoặc bệnh mà là bệnh ung thư hoặc khối u.

Phương án 63. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng theo phương án 62, trong đó bệnh ung thư hoặc khối u là bệnh ung thư hoặc khối u mang (i) một hoặc nhiều thể dung hợp YAP/TAZ; (ii) một hoặc nhiều đột biến cắt cụt hoặc đột biến mất NF2/LATS1/LATS2; hoặc (iii) một hoặc nhiều thể dung hợp YAP/TAZ chức năng.

Phương án 64. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng theo phương án 62 hoặc 63, trong đó bệnh ung thư hoặc khối u được chọn từ u trung biểu mô (bao gồm u trung biểu mô màng phổi, u trung biểu mô màng phổi ác tính, u trung biểu mô màng bụng, u trung biểu mô màng ngoài tim và u trung biểu mô của tinh mạc), ung thư biểu mô (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô tuyến thực quản, ung thư biểu mô đường tiết niệu của bàng quang và ung thư biểu mô tế bào vảy của da), khối u tuyến mồ hôi (khối u tuyến mồ hôi lành tính), ung thư biểu mô tuyến mồ hôi (bao gồm ung thư biểu mô tuyến mồ hôi ác tính), u màng não thất trên lều (bao gồm u màng não thất trên lều trẻ em), u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE), khối u màng não thất, khối u rắn, bệnh ung thư vú (bao gồm ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm ung thư biểu mô kết trực tràng), u melanin, bệnh ung thư tụy (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tụy), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan (bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và u nguyên bào gan), u nguyên bào thần kinh, u tế bào Schwann, bệnh ung thư thận, sarcôm (bao gồm sarcôm cơ vân, sarcôm cơ vân phôi (ERMS), sarcôm xương, sarcôm tế bào đa hình chưa biệt hóa (UPS), sarcôm Kaposi, sarcôm mô mềm và sarcôm mô mềm hiếm gặp), bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não, và bệnh ung thư đầu và cổ (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ).

Phương án 65. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 61 đến 64, trong đó bệnh hoặc bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng, u trung biểu mô màng phổi ác tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan, sarcôm và bệnh ung thư xương, tốt hơn là trong đó

bệnh ung thư là u trung biểu mô màng phổi ác tính hoặc u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE).

Phương án 66. Phương pháp ức chế hoạt tính tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54.

Phương án 67. Phương pháp điều biến hoạt tính tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng cần chúng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54.

Phương án 68. Phương pháp ức chế, làm giảm, hoặc triệt tiêu tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án 69. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn mà bị ảnh hưởng bởi sự điều biến của hoạt tính tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD bao gồm bước cho bệnh nhân cần chúng dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án 70. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn mà bị ảnh hưởng bởi việc ức chế, làm giảm, hoặc triệt tiêu tương tác protein-protein YAP/TAZ-TEAD, ở đối tượng cần chúng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án 71. Phương pháp theo phương án 69 hoặc 70, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư hoặc khối u.

Phương án 72. Phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc khối u ở đối tượng cần chúng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54.

Phương án 73. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 71 hoặc 72, trong đó bệnh ung thư hoặc khối u được chọn từ u trung biểu mô (bao gồm u trung biểu mô màng phổi, u trung biểu mô màng phổi ác tính, u trung biểu mô màng bụng, u trung biểu mô màng ngoài tim và u trung biểu mô của tinh mạc), ung thư biểu mô (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô tuyến thực quản, ung thư biểu mô đường tiết niệu của bàng quang và ung thư biểu mô tế bào vảy của da), khối u tuyến mồ hôi (khối u tuyến mồ hôi lành tính), ung thư biểu mô tuyến mồ hôi (bao gồm ung thư biểu mô tuyến mồ hôi ác tính), u màng não thất trên lều (bao gồm u màng não thất trên lều trẻ em), u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE), khối u màng não thất, khối u rắn, bệnh ung thư vú (bao gồm ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm ung thư biểu mô kết trực tràng), u melanin, bệnh ung thư tụy (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tụy), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan (bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và u nguyên bào gan), u nguyên bào thần kinh, u tế bào Schwann, bệnh ung thư thận, sarcôm (bao gồm sarcôm cơ vân, sarcôm cơ vân phôi (ERMS), sarcôm xương, sarcôm tế bào đa hình chưa biệt hóa (UPS), sarcôm Kaposi, sarcôm mô mềm và sarcôm mô mềm hiếm gặp), bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não, và bệnh ung thư đầu và cổ (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ).

Phương án 74. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 71 đến 73, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng, u trung biểu mô màng phổi ác tính, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan, sarcôm và bệnh ung thư xương, tốt hơn là trong đó bệnh ung thư là u trung biểu mô màng phổi ác tính hoặc u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE).

Phương án 75. Sử dụng hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 54 để điều chế thuốc, tốt hơn là để điều trị bệnh, hoặc bệnh ung thư hoặc khối u như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ như như xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án 73 hoặc 74).

Trong hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 50, A tốt hơn là vòng phenyl không được thế.

Muối dược dụng

Tùy thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu bắt đầu và quy trình, hợp chất có thể được thể hiện ở dạng một trong số các đồng phân có thể có hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ như dưới dạng đồng phân quang học tinh khiết, hoặc dưới dạng hỗn hợp đồng phân, chẳng hạn như hỗn hợp chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng của tâm bất đối xứng. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có này, bao gồm hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối ảnh, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân (*R*) và (*S*) có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng các tác chất ý tưởng bất đối xứng hoặc các chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần hoặc được thế ba lần, (các) phần tử thế xycloalkyl có thể có cấu hình *cis* hoặc *trans*. Sáng chế bao gồm các cấu hình *cis* và *trans* của nhóm xycloalkyl được thế cũng như là hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng hỗ biến cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế. Cụ thể là, trong đó vòng heteroaryl chứa N làm nguyên tử vòng là 2-pyridon, ví dụ như, chất hỗ biến trong đó carbonyl được minh họa dưới dạng hydroxy (ví dụ như, 2-hydroxypyridin) được bao gồm.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Các muối” bao gồm cụ thể là “các muối dược dụng". Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của hợp chất theo sáng chế và, thường là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit dược dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic,

axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, axit trifloaxetic, và các axit tương tự.

Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie.

Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, đietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophyllonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, photphat/hydro photphat/dihydro photphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, sucxinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị

Công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như là các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi các công thức nêu trong bản mô tả này ngoại trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo, và clo,

lần lượt chẳng hạn như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I. Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như xác định trong bản mô tả này, ví dụ như các hợp chất mà các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^{3}H và ^{14}C, hoặc các hợp chất mà các chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^{2}H và ^{13}C có mặt ở trong. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu trao đổi chất (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ như ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, chẳng hạn như chụp xạ hình cắt lớp positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố mô của thuốc hoặc cơ chất, hoặc trong việc điều trị phóng xạ của bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F có thể được đặc biệt mong muốn đối với nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Hơn nữa, sự thế bằng các chất đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^{2}H hoặc D) có thể mang lại lợi ích trị liệu nhất định bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như thời gian bán thải in vivo tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm hoặc cải thiện chỉ số trị liệu. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi như phần tử thế của hợp chất của công thức (I). Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ lệ giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị xác định. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được chỉ ra là đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra bằng ít nhất là 3500 (kết hợp 52,5% đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra), ít nhất là 4000 (kết hợp 60% đơteri), ít nhất là 4500 (kết hợp 67,5% đơteri), ít nhất là 5000 (kết hợp 75% đơteri), ít nhất là 5500 (kết hợp 82,5% đơteri), ít nhất là 6000 (kết hợp 90% đơteri), ít nhất là 6333,3 (kết hợp 95% đơteri), ít nhất là 6466,7 (kết hợp 97% đơteri), ít nhất là 6600 (kết hợp 99% đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (kết hợp 99,5% đơteri).

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong một hoặc nhiều phần tử thế được thay thế bằng đơteri, ví dụ như tất cả hydro trong một hoặc nhiều phần tử thế alkyl được thay thế bằng đơteri (sau đó gốc/các gốc tương ứng được đơteri hóa hoàn toàn).

Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ như D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, "chẳng hạn như") được đề xuất trong bản mô tả này, chỉ nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách khác.

Tâm bất đối xứng bất kỳ trong hợp chất theo sáng chế có thể có mặt trong hỗn hợp triệt quang hoặc trong hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh hoặc ở dạng được làm giàu đồng phân đối ảnh. Theo các phương án nhất định, ví dụ như, dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh, mỗi tâm bất đối xứng có mặt ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 10 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 20 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 30 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 40 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 60 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 70 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 80 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95 %, hoặc lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99 %. Theo các phương án nhất định, ví dụ như, ở dạng được làm giàu đồng phân đối ảnh, mỗi tâm bất đối xứng có mặt ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 60 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 70 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 80 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95 %, hoặc lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99 %.

Theo đó, như dùng trong bản mô tả này hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các đồng phân có thể có, đồng phân đối ảnh, đồng phân cản quay, đồng phân không đối quang, chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ như, dưới dạng về cơ bản tinh

khiết, đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (đồng phân đối ảnh), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành đồng phân quang học, đồng phân không đối quang, chất triệt quang tinh khiết hoặc về cơ bản tinh khiết, ví dụ như, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Chất triệt quang thu được bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc các hợp chất trung gian có thể được phân giải thành đồng phân đối ảnh quang học bằng phương pháp đã biết, ví dụ như, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Cụ thể là, do đó gốc bazơ có thể được sử dụng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành các đồng phân đối ảnh quang học của chúng, ví dụ như, bằng tinh thể hóa phân đoạn của muối được tạo thành với axit có hoạt tính quang học, ví dụ như, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic, hoặc axit camphor-10-sulfonic. Sản phẩm triệt quang cũng có thể được phân giải bằng sắc ký bất đối xứng, ví dụ như, sắc ký lỏng áp suất cao (high pressure liquid chromatography - HPLC) bằng cách sử dụng chất hấp thụ bất đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm dung môi khác được sử dụng cho sự kết tinh hóa của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành theo cách vốn có hoặc theo thiết kế solvat với dung môi dược dụng (bao gồm nước); do đó, dự kiến rằng sáng chế bao gồm cả dạng được solvat hóa và không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hợp phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối dược dụng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã biết là không có hại đối với thể nhận, ví dụ như, nước, etanol, và chất tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước.

Sự có mặt của solvat có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực với các công cụ chẳng hạn như NMR.

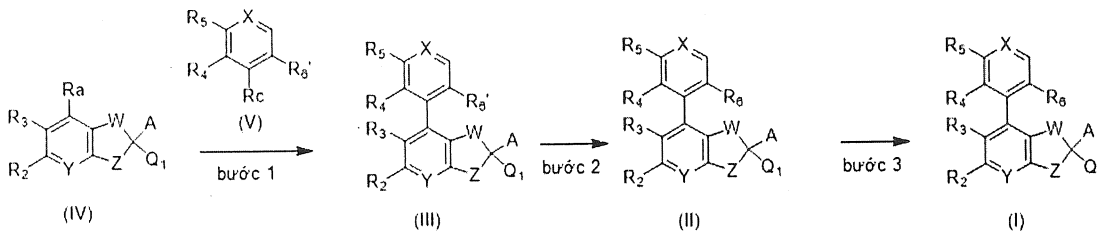
Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của chúng, có thể tạo thành các dạng đa hình theo cách vốn có hoặc theo thiết kế.

Phương pháp điều chế

Thông thường, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các sơ đồ được nêu dưới đây.

Các sơ đồ nêu dưới đây được dự định là thể hiện các đồng phân không đối quang/đồng phân đối ảnh đơn lẻ cũng như là hỗn hợp đồng phân của chúng. Sự tách của các đồng phân không đối quang/đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện theo kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này. Nếu không được chỉ ra là có nghĩa khác, trong các sơ đồ chung được mô tả dưới đây, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y và Z như được xác định trong bản mô tả này. Cụ thể là, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y và Z như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 50. Nhóm bảo vệ amin còn được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng nhóm bảo vệ nitơ hoặc PG.

Sơ đồ 1: Phương pháp tổng hợp chung của hợp chất có công thức (i)



Bước 1: Hợp chất có công thức (IV) được ghép nối chéo với hợp chất có công thức (V) bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như chất xúc tác Pd và bazơ. R_a có thể là axit boronic hoặc este boronat trong khi R_c là halogenua, chẳng hạn như bromua hoặc iodua. Theo cách khác, R_a có thể là halogenua chẳng hạn như bromua hoặc iodua trong khi R_c là axit boronic hoặc este boronat. Hợp chất có công thức (III) thường gồm có hỗn hợp của các đồng phân không đối quang trong trường hợp R_4 và/hoặc R_6' không phải là hydro.

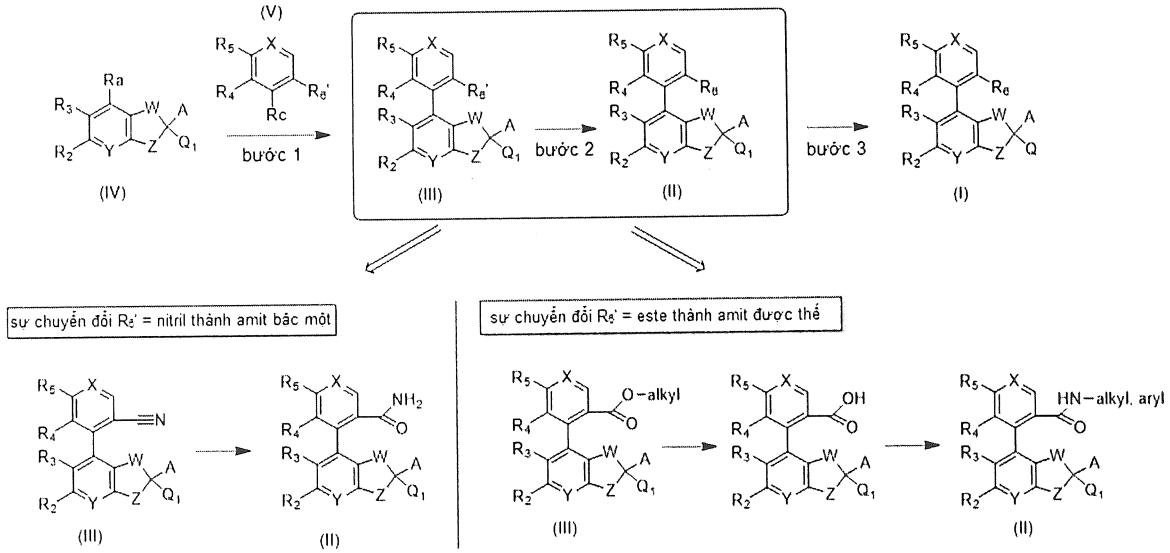
R_6' có thể là nhóm chức bất kỳ có khả năng được biến đổi thành R_6, trong đó R_6 như được định nghĩa trong bản mô tả này. Cụ thể là, R_6 được định nghĩa theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 49.

Bước 2: Sau khi ghép nối chéo (bước 1) các nhóm chức R_6' có thể được biến đổi thành các nhóm chức R_6.

Bước 3: Hợp chất có công thức (I) có thể được thu lấy bằng cách biến đổi nhóm Q_1 thành Q, ví dụ như, khi Q_1 chứa amin được bảo vệ nitơ, trong điều kiện khử bảo vệ.

Sự tổng hợp của hợp chất có công thức (I) được mô tả chi tiết hơn, như nêu dưới đây.

Sơ đồ 2: Phương pháp tổng hợp chung của hợp chất có công thức (i)



Bước 1: Hợp chất có công thức (IV) được ghép nối chéo với aryl halogenua có công thức (V) bằng cách sử dụng chất xúc tác Pd thích hợp chẳng hạn như N-XantPhos-Pd-G3 và bazơ chẳng hạn như kali photphat. Hợp chất có công thức (III) thường gồm có hỗn hợp của các đồng phân không đối quang trong trường hợp R_4 và/hoặc $R^{6'}$ không phải là hydro.

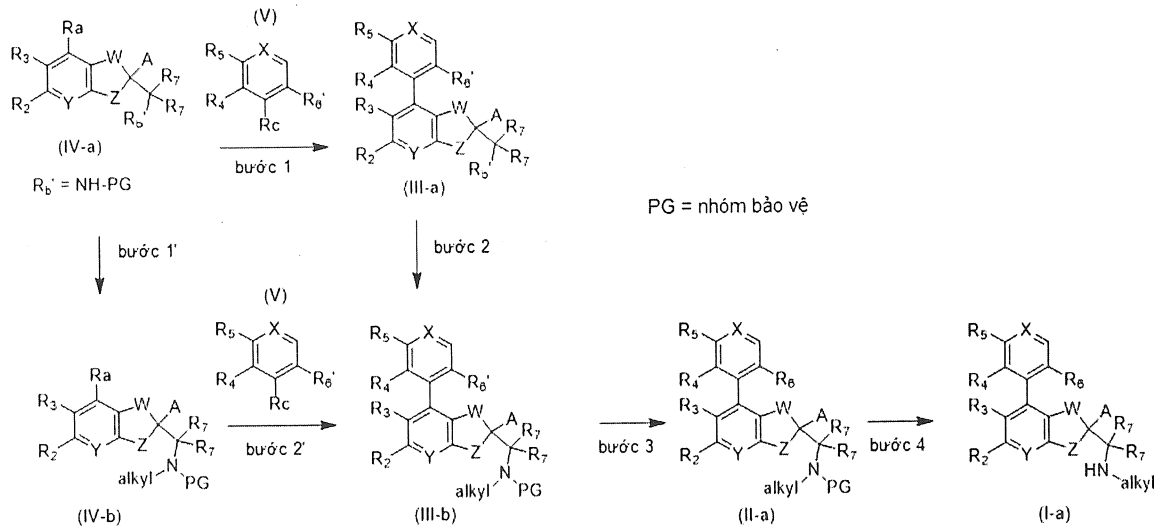
Bước 2: Sau khi ghép nối chéo (bước 1) các nhóm chức R_6' có thể được biến đổi thành các nhóm chức R_6 (ví dụ như R_6' = nitril có thể được biến đổi thành R_6 = nhóm amit bằng cách sử dụng chất xúc tác hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) trong EtOH và nước; hoặc R_6' = este có thể được biến đổi thành R_6 = amit được thế) để thu được hợp chất có công thức (II).

Bước 3: Khi Q_1 chứa amin được bảo vệ nitơ, nhóm bảo vệ amin của hợp chất có công thức (II) được phân cắt để thu được hợp chất có công thức (I) với amin tự do. Ví dụ như nhóm Boc có thể được phân cắt trong điều kiện axit, nhóm benzyl có thể được loại bỏ bằng cách hydro hóa trong sự có mặt của kim loại chẳng hạn như paladi.

Trong trường hợp Q = $C(R^7)_2$-NH2 nhóm NH_2 của hợp chất có công thức (I) sau đó có thể được chức hóa thêm theo quy trình được mô tả trong bản mô tả này và các sơ đồ

được nêu dưới đây cũng như là theo phương pháp nhìn chung là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Sơ đồ 3: Hợp chất có công thức (I) với nhóm alkyl được gắn vào nhóm amin



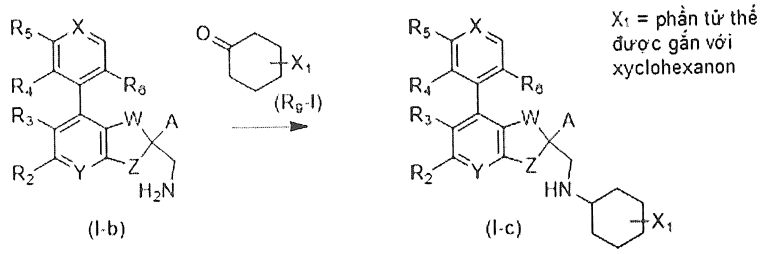
Bước 1 và bước 2: Hợp chất có công thức (IV-a) được ghép nối chéo với hợp chất có công thức (V) để thu được hợp chất có công thức (III-a) bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như phác họa trong sơ đồ 2, bước 1. Sau đó hợp chất có công thức (III-a) được alkyl hóa để thu được hợp chất có công thức (III-b).

Bước 1' và bước 2': Hợp chất có công thức (IV-a) được alkyl hóa để thu được hợp chất có công thức (IV-b) mà được biến đổi thành hợp chất có công thức (III-b) bằng cách ghép nối chéo với hợp chất có công thức (V) bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như phác họa trong sơ đồ 2, bước 1.

Các điều kiện phản ứng thông thường để alkyl hóa gồm bazơ chẳng hạn như natri hydrua và alkyl halogenua chẳng hạn như metyl iodua.

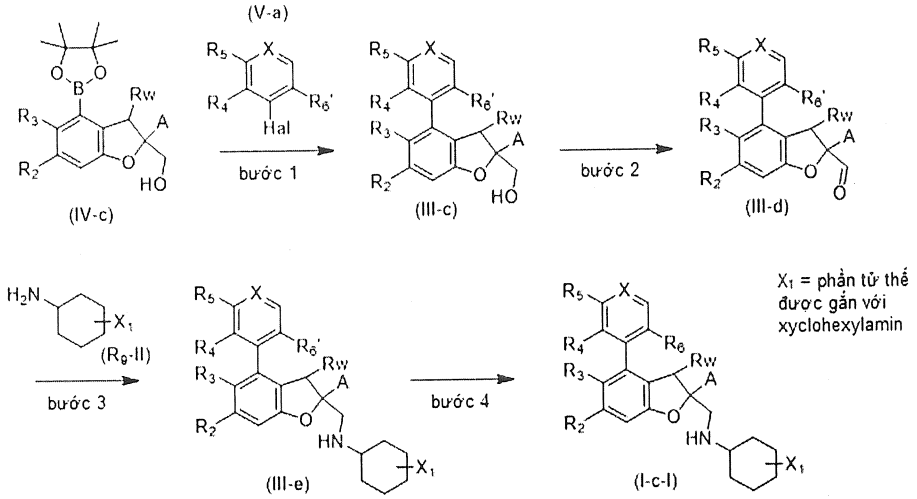
Bước 3 và bước 4: Hợp chất có công thức (III-b) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (II-a) bằng sự chuyển đổi qua lại của nhóm chức chẳng hạn như R_6' thành nhóm chức R_6 (bước 3, dùng để chỉ sơ đồ 2 và các ví dụ cụ thể được phác họa trong đó) sau đó là sự phân cắt của nhóm bảo vệ (bước 4) như phác họa trong sơ đồ 2, bước 3.

Sơ đồ 4: Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 = xycloalkyl không được thế hoặc được thế



Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách amin hóa khử bằng xeton thích hợp, chẳng hạn như, ví dụ như, dẫn xuất xyclohexanon có công thức (R9-I). Phản ứng này gồm tác nhân khử thích hợp chẳng hạn như natri triaxetoxyborohydrua.

Sơ đồ 5: Hợp chất có công thức (I) - dihydrobenzofuran (thay cho sơ đồ 4)



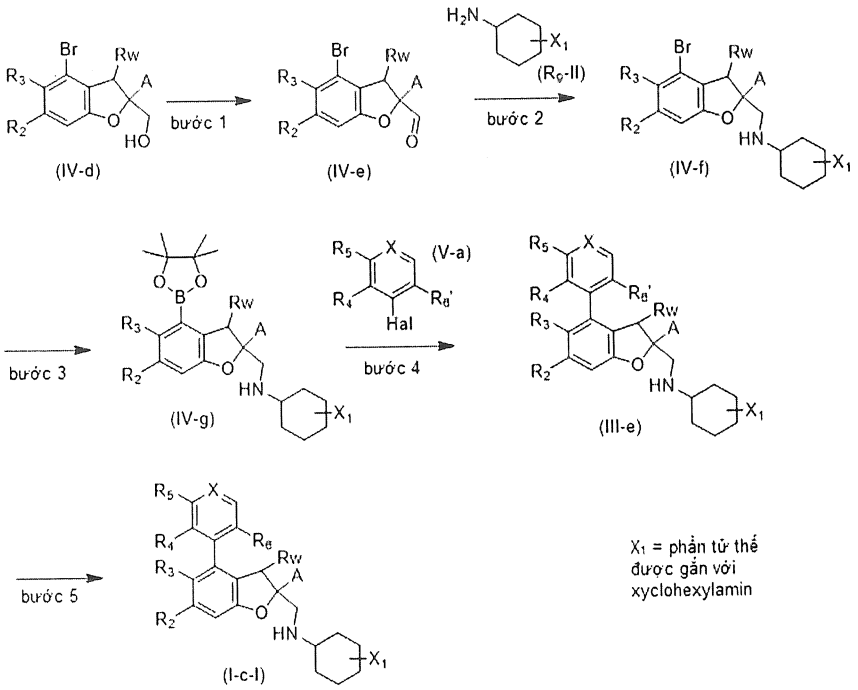
Bước 1: Hợp chất có công thức (III-c) có thể được tổng hợp bằng cách ghép nối chéo boronat có công thức (IV-c) với halogenua thơm có công thức (V-a) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như phác họa trong sơ đồ 2, bước 1.

Bước 2: Sự oxy hóa của rượu có công thức (III-c) tạo ra aldehyt có công thức (III-d). Các điều kiện phản ứng thông thường là oxalyl clorua/DMSO/trietylamin trong diclometan (điều kiện oxy hóa Swern).

Bước 3: Hợp chất có công thức (III-e) có thể thu được bằng cách amin hóa khử aldehyt có công thức (III-d) với amin chẳng hạn như, ví dụ như, xyclohexylamin có công thức (R9-II) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như phác họa trong sơ đồ 4.

Bước 4: Sự biến đổi của các nhóm chức R_6' thành các nhóm chức R_6 như phác họa trong sơ đồ 2, bước 2 tạo ra hợp chất có công thức (I-c-I).

Sơ đồ 6: Hợp chất có công thức (I) – dihydrobenzofuran (thay cho các sơ đồ 4 và 5)



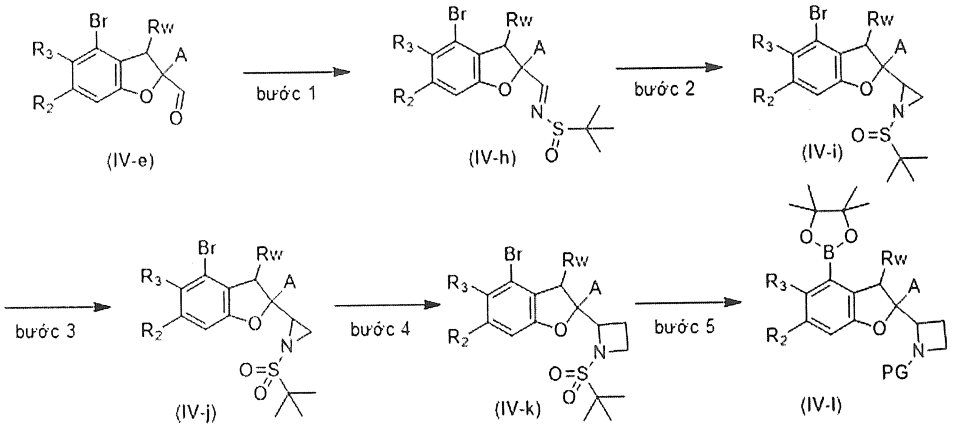
Bước 1: Aldehyt có công thức (IV-e) có thể được thu lấy bằng cách oxy hóa rượu có công thức (IV-d) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như thể hiện trong sơ đồ 5, bước 2.

Bước 2: Sự amin hóa khử của aldehyt có công thức (IV-e) bằng xyclohexylamin có công thức (R_9-II) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như phác họa trong sơ đồ 4 tạo ra hợp chất có công thức (IV-f).

Bước 3: Hợp chất có công thức (IV-f) có thể được biến đổi thành boronat tương ứng có công thức (IV-g) bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp chẳng hạn như, ví dụ như, sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, bis(pinacolato)dibo và bazơ chẳng hạn như, ví dụ như, kali axetat.

Bước 4 và bước 5: Các bước này có thể được thực hiện như phác họa trong các sơ đồ ở trên.

Sơ đồ 7: Hợp chất có công thức IV



Bước 1: Sulfinamit có công thức (IV-h) có thể được thu lấy bằng phản ứng của aldehyt có công thức (IV-e) với 2-metylpropan-2-sulfinamit.

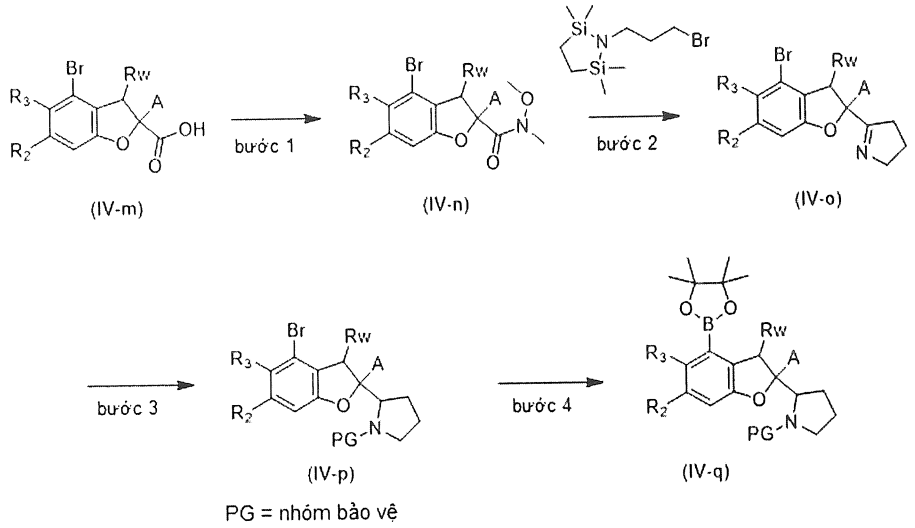
Bước 2: Aziridin có công thức (IV-i) có thể được tạo thành bằng phản ứng của sulfinamit có công thức (IV-h) với trimetylsulfoxonium iodua và natri hydrua (phản ứng Corey Chaykovsky).

Bước 3: Sự oxy hóa của hợp chất có công thức (IV-i) thành sulfonamit tương ứng có công thức (IV-j) có thể đạt được bằng cách sử dụng chất phản ứng oxy hóa chẳng hạn như, ví dụ như, m-CPBA.

Bước 4: Hợp chất có công thức (IV-k) có thể được thu lấy bằng phản ứng của hợp chất có công thức (IV-j) với trimetylsulfoxonium iodua và natri hydrua (phản ứng Corey Chaykovsky).

Bước 5: Boronat có công thức (IV-l) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (IV-k) bằng sự phân cắt của nhóm sulfon (ví dụ như bằng cách sử dụng axit triflometansulfonic) sau đó là sự khử bảo vệ của amin (ví dụ như bằng nhóm Boc) và sự biến đổi của brom thành boronat tương ứng như phác họa trong sơ đồ 6, bước 3.

Sơ đồ 8: Hợp chất có công thức IV



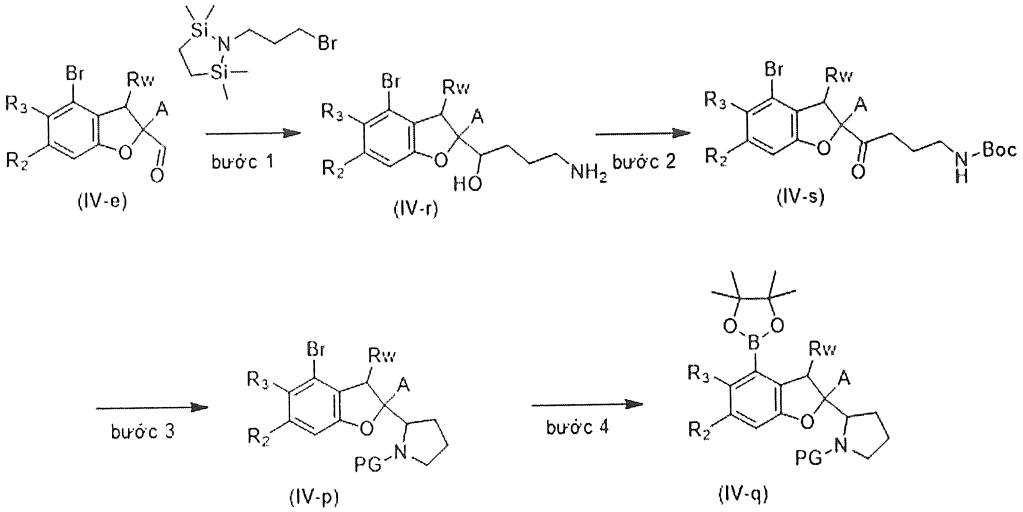
Bước 1: Amit Weinreb có công thức (IV-n) có thể được thu lấy bằng cách cho axit có công thức (IV-m) phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin bằng cách sử dụng sự ghép nối peptit tiêu chuẩn.

Bước 2: Dihydro-2H-pyrol có công thức (IV-o) có thể được tổng hợp bằng phản ứng cộng Grignard của loại Mg tương ứng của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin vào amit Weinreb có công thức (IV-n) sau đó là sự tạo thành imin nội phân tử.

Bước 3: Dihydro-2H-pyrol có công thức (IV-o) có thể được khử bằng cách sử dụng, ví dụ như, natri borohydrua, sau đó là sự bảo vệ của pyrolidin nitơ bằng nhóm bảo vệ thích hợp chẳng hạn như, ví dụ như, nhóm Boc để thu được hợp chất có công thức (IV-p).

Bước 4: Hợp chất có công thức (IV-q) có thể được thu lấy từ hợp chất có công thức (IV-p) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như thể hiện trong sơ đồ 6, bước 3.

Sơ đồ 9: Hợp chất có công thức IV

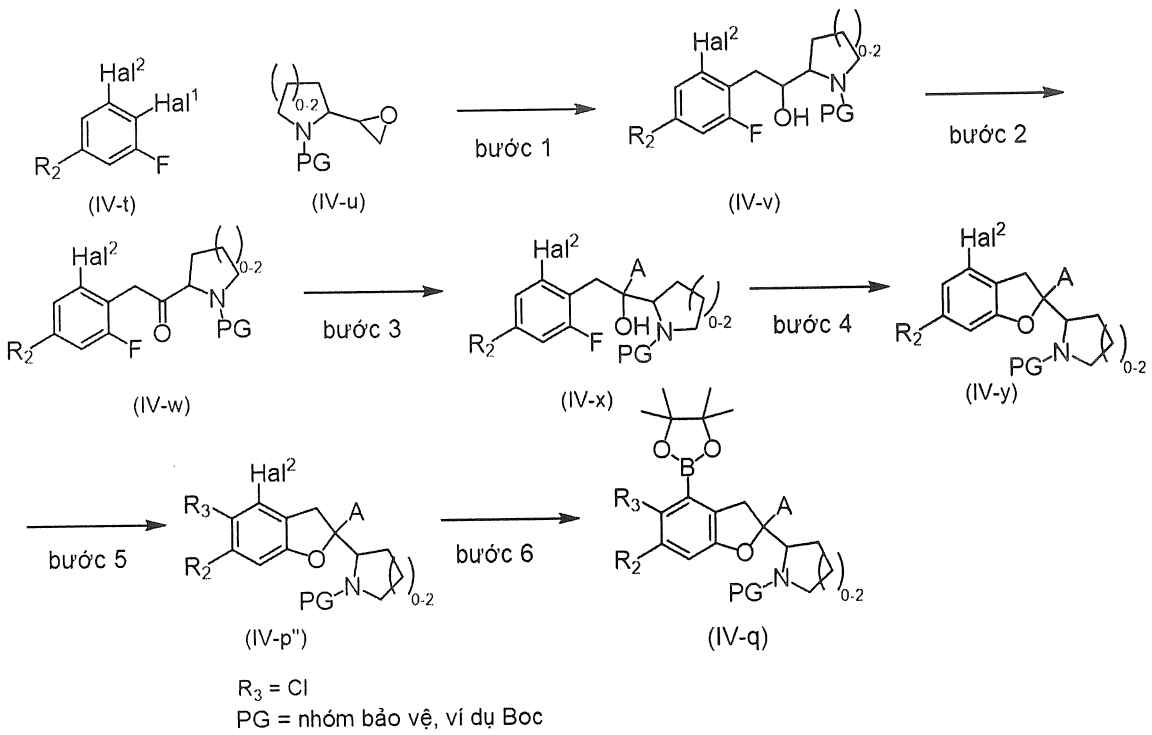


Bước 1: Rượu amino có công thức (IV-r) có thể được tổng hợp bằng phản ứng cộng Grignard của loại Mg tương ứng của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin vào aldehyt có công thức (IV-e).

Bước 2: Xeton có công thức (IV-s) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (IV-r) bằng sự bảo vệ Boc sau đó là sự oxy hóa của rượu bằng cách sử dụng, ví dụ như, điều kiện oxy hóa Swern (oxalyl clorua/DMSO/TEA).

Bước 3 và bước 4: Hợp chất có công thức (IV-p) có thể được thu lấy từ hợp chất có công thức (IV-s) bằng cách loại bỏ nhóm Boc sau đó là sự tạo vòng bằng cách sử dụng các điều kiện như phác họa trong sơ đồ 8, các bước 2 và 3 và sự khử bảo vệ của pyrolidin bằng, ví dụ như, nhóm Boc. Boronat có công thức (IV-q) có thể được tổng hợp như phác họa trong sơ đồ 6, bước 3.

Sơ đồ 10: Hợp chất có công thức IV



Bước 1: Sự tổng hợp của rượu (IV-v) có thể đạt được bằng sự mở vòng epoxit của hợp chất có công thức (IV-u), bằng các loại kim loại hữu cơ thích hợp được tạo ra bằng cách xử lý (IV-t) bằng chất phản ứng chẳng hạn như chất phản ứng liti hữu cơ hoặc magie hữu cơ (tùy ý trong sự có mặt của muối kim loại chuyển tiếp chẳng hạn như CuI để tạo thành chất phản ứng cuprat hữu cơ), chất phản ứng kẽm hữu cơ, cuprat hữu cơ hoặc xeri hữu cơ. Ví dụ như, chất phản ứng có thể là alkyl liti (t-BuLi), chất phản ứng Grignard, chất phản ứng dialkyl kẽm, dialkylcuprat hoặc chất phản ứng trialkyl xeri. Loại kim loại hữu cơ thích hợp cũng có thể được biến đổi thành loại kim loại hữu cơ thích hợp khác bằng phản ứng chuyển kim loại với magie halogenua, kẽm halogenua, đồng halogenua, hoặc xeri halogenua. Tốt hơn là chất phản ứng là chất phản ứng Grignard, ví dụ như *i*PrMgCl. Hal^1 và Hal^2 có thể đều là I, Cl hoặc Br, với điều kiện là halogenua của Hal^1 tích điện âm ít hơn (và do đó phản ứng nhiều hơn về phía chất phản ứng kim loại hữu cơ) so với halogenua của Hal^2. Ví dụ như, nếu Hal^1 là I, thì Hal^2 phải là Cl hoặc Br. Nếu Hal^2 là Cl, sau đó Hal^1 phải là Br hoặc I. Tốt hơn là, Hal^1 là I và Hal^2 là Br.

Bước 2: Sự oxy hóa của rượu có công thức (IV-v) thành xeton có công thức (IV-w) có thể đạt được bằng phương pháp oxy hóa thích hợp đối với rượu bậc hai, ví dụ như, bằng cách sử dụng periodinan Dess-Martin.

Bước 3: Hợp chất có công thức (IV-x) có thể được thu lấy bằng cách bổ sung loại kim loại hữu cơ thích hợp được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất có công thức A-X (trong đó

X = Cl, Br, I) bằng alkyl liti, chất phản ứng Grignard, hoặc chất phản ứng trialkyl xeri. Ví dụ như, hợp chất có công thức (IV-x) có thể được thu lấy bằng phản ứng cộng Grignard của chất phản ứng Grignard có công thức AMgX (trong đó X = Cl, Br, I), ví dụ như AMgBr, trong đó A như được mô tả trong bản mô tả này, thành xeton có công thức (IV-w). Ví dụ như, chất phản ứng Grignard có thể là PhMgBr.

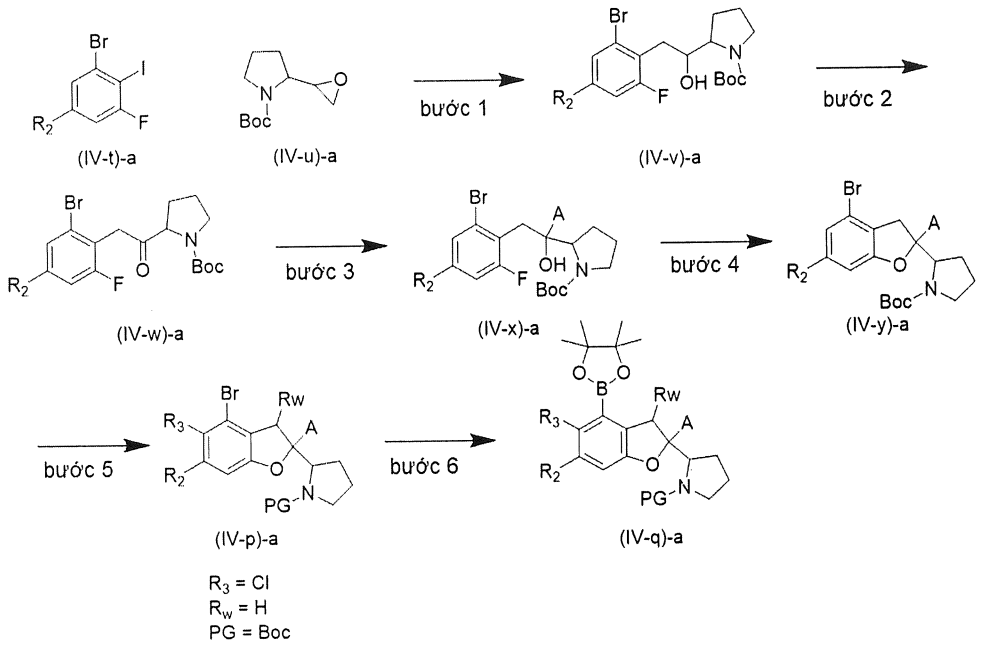
Bước 4: Dihydrobenzofuran có công thức (IV-y) có thể được thu lấy bằng sự tạo vòng nội phân tử của (IV-x) bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như KOtBu.

Bước 5: Clo hóa (IV-y) bằng cách sử dụng N-closucxinimit tạo ra hợp chất có công thức (IV-p").

Bước 6: Hợp chất có công thức (IV-q) có thể được thu lấy từ hợp chất có công thức (IV-p") bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như thể hiện trong sơ đồ 6, bước 3.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (IV) được điều chế theo sơ đồ 10a.

Sơ đồ 10a: Hợp chất có công thức IV



Bước 1: Sự mở epoxit của hợp chất có công thức (IV-u)-a bằng loại magie được tạo ra bằng cách xử lý iodua (IV-t)-a bằng *i*PrMgCl trong sự có mặt của CuI tạo ra rượu có công thức (IV-v)-a.

Bước 2: Sự oxy hóa của rượu có công thức (IV-v)-a thành xeton có công thức (IV-w)-a có thể đạt được bằng cách, ví dụ như, sử dụng periodinan Dess-Martin.

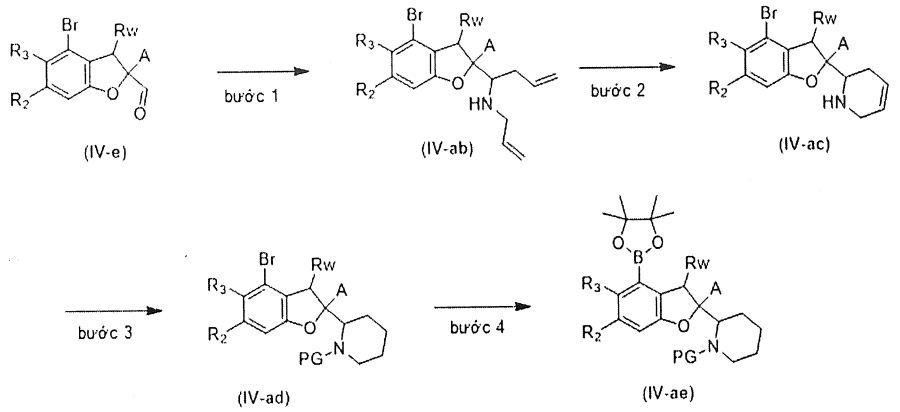
Bước 3: Hợp chất có công thức (IV-x)-a có thể được thu lấy bằng phản ứng cộng Grignard của chất phản ứng Grignard có công thức AMgBr, trong đó A như được mô tả trong bản mô tả này, thành xeton có công thức (IV-w)-a. Ví dụ như, chất phản ứng Grignard có thể là PhMgBr.

Bước 4: Dihydrobenzofuran có công thức (IV-y)-a có thể được thu lấy từ rượu có công thức (IV-x)-a bằng sự tạo vòng nội phân tử bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như KOtBu.

Bước 5: Clo hóa (IV-y)-a bằng cách sử dụng N-closucxinimit tạo ra hợp chất có công thức (IV-p)-a.

Bước 5: Hợp chất có công thức (IV-q)-a có thể được thu lấy từ hợp chất có công thức (IV-p)-a bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như thể hiện trong sơ đồ 6, bước 3.

Sơ đồ 11: Hợp chất có công thức IV

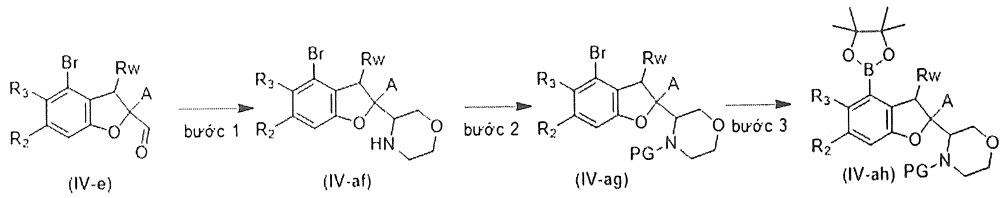


Bước 1: Hợp chất có công thức (IV-ab) có thể được thu lấy từ aldehyt có công thức (IV-e) bằng phản ứng với alylamin sau đó là phản ứng cộng Grignard của alylmagie bromua.

Bước 2: Sự chuyển vị đóng vòng của hợp chất bis-alyl có công thức (IV-ab) có thể đạt được bằng cách, ví dụ như, sử dụng chất xúc tác Grubb thế hệ thứ 2 để thu được hợp chất tetrahydropyridin có công thức (IV-ac).

Bước 3 và bước 4: Sự hydro hóa của tetrahydropyridin và sự bảo vệ của nitơ piperidin bằng nhóm thích hợp (PG), chẳng hạn như Boc, tạo ra hợp chất có công thức (IV-ad) mà có thể được biến đổi thành boronat có công thức (IV-ae) bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong sơ đồ 6, bước 3.

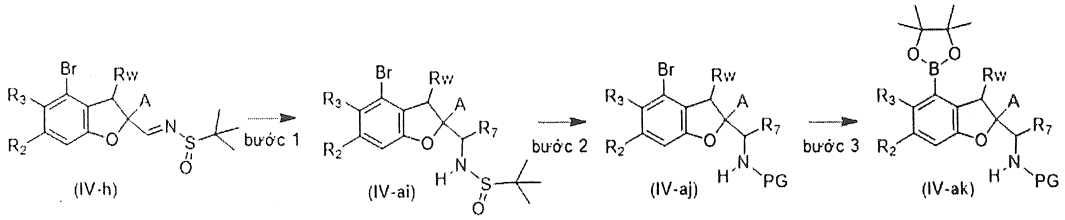
Sơ đồ 12: Hợp chất có công thức IV



Bước 1: Hợp chất có công thức (IV-af) có thể được thu lấy từ aldehyt có công thức (IV-e) bằng phản ứng với chất phản ứng SnAP M = 2-[(tributylstannyl)metoxy]-etanamin.

Bước 2 và bước 3: Sự bảo vệ của nitơ morpholin bằng nhóm thích hợp chẳng hạn như, ví dụ như, Boc tạo ra hợp chất có công thức (IV-ag) mà có thể được biến đổi thành boronat có công thức (IV-ah) bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong sơ đồ 6, bước 3.

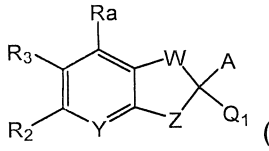
Sơ đồ 13: Hợp chất có công thức IV



Bước 1: Hợp chất có công thức (IV-ai) có thể được thu lấy từ sulfinamit có công thức (IV-h) bằng phản ứng với chất phản ứng Grignard.

Bước 2 và bước 3: Sự phân cắt của sulfinamit sau đó là sự khử bảo vệ với nhóm bảo vệ thích hợp chẳng hạn như, ví dụ như, Boc tạo ra hợp chất có công thức (IV-aj) mà có thể được biến đổi thành boronat có công thức (IV-ak) bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong sơ đồ 6, bước 3.

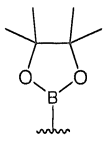
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV) hoặc muối của chúng



(IV)

trong đó

R_a được chọn từ (i) halogenua chẳng hạn như brom hoặc iodua (tốt hơn là brom); và (ii) $B(R'_a)_2$ trong đó mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức



;

Q_1 được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$- R_b; và (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và $-S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, mà nguyên tử khác loại N được thế tùy ý bằng nhóm bảo vệ, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_b được chọn từ (i) hydroxy; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' được chọn từ (i) nhóm bảo vệ nitơ; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc 2 nhóm R^{1e},

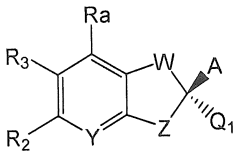
trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) C(O)C_1-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl;

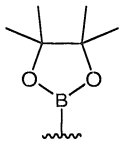
R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y và Z như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 50.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-I) hoặc muối của chúng,



(IV-I)

trong đó R_a được chọn từ (i) brom; (ii) $B(R'_a)_2$ trong đó mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức



;

Q_1 được chọn từ (i) $-C(R^7)_2-R_b$; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và $-S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, mà nguyên tử khác loại N được thế tùy ý bằng nhóm bảo vệ, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_b được chọn từ (i) hydroxy; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' được chọn từ (i) nhóm bảo vệ nitơ; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc 2 nhóm R^{1e},

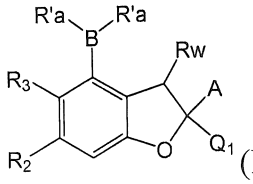
trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) C(O)C_1-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y và Z như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 50.

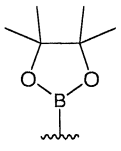
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-II) hoặc muối của chúng



(IV-II)

trong đó

mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức



;

Q_1 được chọn từ (i) –C(R^7)$_2$- R_b; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và –S(=O)$_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, mà nguyên tử khác loại N được thế tùy ý bằng nhóm bảo vệ, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_b được chọn từ (i) hydroxy; (ii) N(R^8)-R_b'; (iii) azido,

R_b' được chọn từ (i) nhóm bảo vệ nitơ; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc 2 nhóm R^{1e},

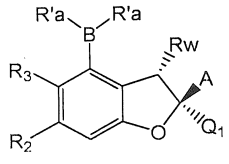
trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) $C(O)C_1$-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y và Z như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 49.

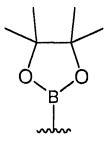
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-III) hoặc muối của chúng



(IV-III)

trong đó

mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức



;

Q_1 được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$- R_b; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và $-S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, mà nguyên tử khác loại N được thế tùy ý bằng nhóm bảo vệ, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_b được chọn từ (i) hydroxy; (ii) $N(R^8)$-R_b'; (iii) azido,

R_b' được chọn từ (i) nhóm bảo vệ nitơ; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy, tốt hơn là C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc 2 nhóm R^{1e},

trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) C(O)C_1-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y và Z như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số từ 1 đến 50.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối của chúng được chọn từ nhóm gồm có:

tert-butyl (S)-((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl ((5-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl-((5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (S)-((5-clo-2-(2-flophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

axit ((2S*,3S*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)boronic;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

(S)-(5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol;

tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol;

(*trans*)-4-((((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol;

(*trans*)-4-((((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol;

tert-butyl (S)-((2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

(S)-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril;

(S)-4-brom-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril;

tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat

tert-butyl ((6-clo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat;

tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat

(S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin;

tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S,3R)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat;

tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat;

tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat;

tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat;

tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat;

(S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin;

tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat;

tert-butyl 3-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat;

tert-butyl (1-((S)-5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat;

tert-butyl (1-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat; và

tert-butyl (S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-carboxylat.

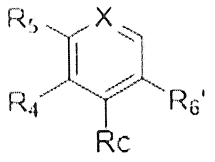
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, bao gồm bước:

a) ghép nối hợp chất có công thức (IV), (IV-I), (IV-II) hoặc (IV-III) như định nghĩa trong bản mô tả này với đối tác ghép nối chéo thích hợp, chẳng hạn như aryl halogenua hoặc aryl axit boronic hoặc este thích hợp, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như chất xúc tác Pd, để thu được hợp chất có công thức chung

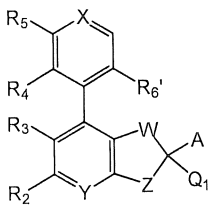
(III) như xác định trong các sơ đồ 1 và 2 hoặc có các công thức con của chúng như xác định trong sơ đồ bất kỳ trong số các sơ đồ 3, 5 và 6.

Do đó, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ic) hoặc (Id), hoặc muối dược dụng của chúng, bao gồm bước:

a) ghép nối hợp chất có công thức (IV) như định nghĩa trong bản mô tả này với hợp chất có công thức (V)


(V)

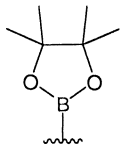
trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như chất xúc tác Pd, để thu được hợp chất có công thức chung (III)


(III),

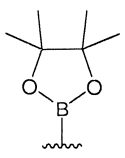
trong đó

A, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 như được xác định trong bản mô tả này;

trong đó khi R_a là halogenua chẳng hạn như bromua hoặc iodua, R_c là $B(R'_a)_2$ trong đó mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức


;

trong đó khi R_a là $B(R'_a)_2$ trong đó mỗi R'_a là hydroxy hoặc hai nhóm R'_a cùng với bo mà chúng được gắn vào tạo thành gốc pinacol boronat có công thức


; R_c là halogenua chẳng hạn như bromua hoặc iodua;

Q_1 như được định nghĩa trong bản mô tả này và;

R_6' là nhóm chức có khả năng được biến đổi thành R_6, chẳng hạn như –CN hoặc $C(O)OC_1$-C_6alkyl, trong đó R_6 như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, có chứa các bước:

a) ghép nối hợp chất có công thức (IV) như định nghĩa trong bản mô tả này với hợp chất có công thức (V) như định nghĩa trong bản mô tả này, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp để thu được hợp chất có công thức (III) như định nghĩa trong bản mô tả này;

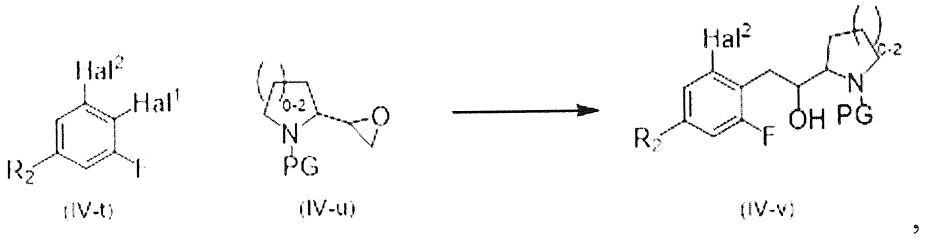
b) biến đổi hợp chất có công thức (III) như định nghĩa trong bản mô tả này thu được trong bước a) trong điều kiện thủy phân thích hợp để thu được hợp chất có công thức (II) như định nghĩa trong bản mô tả này;

c) khử bảo vệ hợp chất có công thức (II) như định nghĩa trong bản mô tả này thu được trong bước b) để thu được hợp chất có công thức (I) như định nghĩa trong bản mô tả này;

d) tùy ý chức hóa tiếp nhóm amin của hợp chất có công thức (I);

e) thu hồi hợp chất có thể thu được theo cách như vậy có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV-v), hoặc muối của chúng, bao gồm bước (i) xử lý hợp chất có công thức (IV-t) bằng chất phản ứng kim loại hữu cơ và (ii) cho hỗn hợp thu được phản ứng với epoxit có công thức (IV-u)

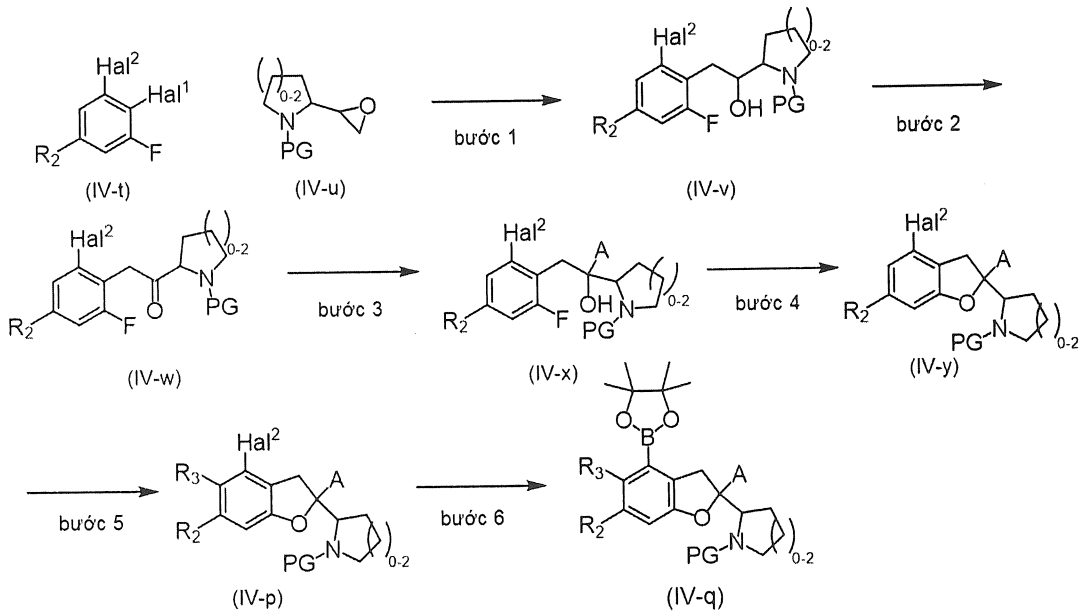


(IV-t) (IV-u) (IV-v),

trong đó R_2 như được định nghĩa trong bản mô tả này; PG là nhóm bảo vệ nitơ;

khi Hal^1 là I, Hal^2 là Cl hoặc Br và khi Hal^2 là Cl, Hal^1 là Br hoặc I.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV-q) từ hợp chất có công thức (IV-v) và hợp chất có công thức (IV-u) theo sơ đồ tổng hợp dưới đây:



trong đó R_2, PG, Hal^1 và Hal^2 như được xác định trong bản mô tả này và R_3 là clo.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu bắt đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu bắt đầu được tạo thành *in situ* trong điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết về mặt quang học.

Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi thành nhau theo các phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Dược phẩm

Hợp chất có công thức (V), (IV), (III) và (II) như định nghĩa trong bản mô tả này hữu dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế, ví dụ như, hợp chất có công thức (I). Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V), (IV), (III) hoặc (II) hoặc muối của chúng. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (V), (IV), (III) hoặc (II) hoặc muối của chúng để sản xuất hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm có chứa ít nhất là hai chất mang dược dụng, chẳng hạn như các chất mang được mô tả trong bản mô tả này. Để đạt được mục đích của sáng chế, trừ khi có chỉ dẫn khác, solvat và hydrat là dược phẩm thường được xem xét. Tốt hơn là, chất mang dược dụng là chất mangtiệt trùng. Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm cho đường dùng cụ thể chẳng hạn như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, và dùng qua trực tràng, v.v.. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo thành ở dạng rắn (bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không giới hạn ở dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể được đưa vào các thao tác dược phẩm thông thường chẳng hạn như tiệt trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng trơ, chất làm trơn, hoặc chất đệm thông thường, cũng như là chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ tương hóa và chất đệm, v.v..

Thông thường, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin bao gồm thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều chất sau đây:

a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

b) chất làm trơn, ví dụ, silic dioxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylenglycol;

c) chất gắn kết, ví dụ, magie nhôm silicat, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrolidon;

d) chất phân rã, ví dụ như, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; và

e) chất hấp thụ, chất màu, hương vị và chất làm ngọt.

Theo một phương án, dược phẩm là viên nang chỉ chứa thành phần hoạt tính.

Viên nén có thể được phủ màng hoặc được phủ tan trong ruột theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, huyền phù trong nước hoặc trong

dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc si rô hoặc cồn ngọt, dung dịch hoặc dịch phân tán rắn. Dược phẩm dự định để dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để sản xuất dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra chế phẩm dược đẹp mắt và ngon miệng. Viên nén có thể chứa thành phần hoạt tính phối trộn với tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ như, chất pha loãng trơ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi photphat hoặc natri photphat; chất tạo hạt và phân rã, ví dụ như, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, ví dụ như, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn, ví dụ như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén không được phủ hoặc được phủ bằng kỹ thuật đã biết để làm chậm sự phân rã và sự hấp thụ trong đường dạ dày ruột và bằng cách đó mang lại tác dụng kéo dài trong khoảng thời gian lâu hơn. Ví dụ như, nguyên liệu làm chậm thời gian chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được dùng. Chế phẩm để dùng qua miệng có thể được thể hiện dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ như, canxi cacbonat, canxi photphat hoặc cao lanh, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ như, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Các dược phẩm có thể tiêm được nhất định là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương trong nước, và thuốc đạn được điều chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm hoặc chất nhũ tương hóa, chất thúc đẩy hòa tan, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác. Dược phẩm này được điều chế theo phương pháp trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, lần lượt, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50%, của thành phần hoạt tính.

Dược phẩm thích hợp để dùng qua da bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để phân phối qua da bao gồm dung môi dược dụng có thể hấp thụ để hỗ trợ việc đi qua da của vật chủ. Ví dụ như, dụng cụ qua da ở dạng băng có chứa thành phần lót, bể chứa chứa hợp chất tùy ý với chất mang, tùy ý hàng rào kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất cho da của vật chủ ở tốc độ định

trước và có kiểm soát trong khoảng thời gian dài, và phương tiện để siết chặt dụng cụ này vào da.

Dược phẩm thích hợp để dùng tại chỗ, ví dụ như, cho da và mắt, bao gồm dung dịch trong nước, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel hoặc chế phẩm xịt, ví dụ như, để phân phối bằng sol khí hoặc dạng tương tự. Hệ thống phân phối tại chỗ này đặc biệt phù hợp để dùng cho da, ví dụ như, để điều trị ung thư da, ví dụ như, dùng để phòng ngừa trong kem chống nắng, thuốc xức, thuốc xịt và dạng tương tự. Do đó chúng đặc biệt phù hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, chế phẩm đã biết rõ trong lĩnh vực. Chúng có thể chứa chất làm tan, chất làm ổn định, chất tăng cường trương lực, chất đệm và chất bảo quản.

Như dùng trong bản mô tả này việc dùng tại chỗ cũng có thể đi liền với việc xông hoặc dùng trong mũi. Chúng có thể được phân phối thuận lợi ở dạng bột khô (một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ như hỗn hợp pha trộn khô với lactoza, hoặc hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ như với phospholipit) từ dụng cụ xông bột khô hoặc dạng trình bày phun sol khí từ vật chứa nén, bơm, xịt, máy phun hoặc ống phun sương, có sử dụng hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp.

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, thể hiện các tính chất dược lý có giá trị, ví dụ như tính chất điều biến YAP/TAZ-TEAD; ví dụ như tính chất ức chế YAP/TAZ-TEAD, ví dụ như chỉ ra trong các thử nghiệm *in vitro* như nêu trong các ví dụ, và do đó được chỉ định để trị liệu hoặc để sử dụng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ như làm hợp chất công cụ.

Bệnh và rối loạn và phương pháp sử dụng

Hợp chất được đặc biệt quan tâm theo sáng chế có hiệu lực tốt trong các thử nghiệm sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Theo khía cạnh khác, chúng cần có biên dạng an toàn thuận lợi. Theo khía cạnh khác, chúng cần có tính chất dược động học thuận lợi. Ngoài ra, ứng viên thuốc lý tưởng sẽ ở dạng mà ổn định, không hút ẩm và được tạo chế phẩm dễ dàng.

Đối với hoạt tính của chúng dưới dạng chất ức chế PPI YAP/TAZ-TEAD, hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc muối dược dụng, hữu dụng trong việc điều trị các điều

kiện mà qua trung gian sự khuếch đại YAP hoặc TAZ, và/hoặc con đường Hippo bị rối loạn điều hòa và/hoặc hoạt tính YAP/TEAD hoặc TAZ/TEAD tăng lên, chẳng hạn như bệnh ung thư, và/hoặc đáp ứng (có nghĩa là đặc biệt là theo cách có lợi về mặt trị liệu) đối với sự ức chế của tương tác YAP/TAZ-TEAD, đặc biệt nhất là bệnh hoặc rối loạn như nêu dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc khối u. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc khối u mà được chọn từ u trung biểu mô (bao gồm u trung biểu mô màng phổi, u trung biểu mô màng phổi ác tính, u trung biểu mô màng bụng, u trung biểu mô màng ngoài tim và u trung biểu mô của tinh mạc), ung thư biểu mô (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô tuyến thực quản, ung thư biểu mô đường tiết niệu của bàng quang và ung thư biểu mô tế bào vảy của da), khối u tuyến mồ hôi (khối u tuyến mồ hôi lành tính), ung thư biểu mô tuyến mồ hôi (bao gồm ung thư biểu mô tuyến mồ hôi ác tính), u màng não thất trên lều (bao gồm u màng não thất trên lều trẻ em), u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE), khối u màng não thất, khối u rắn, bệnh ung thư vú (bao gồm ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm ung thư biểu mô kết trực tràng), u melanin, bệnh ung thư tụy (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tụy), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan (bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và u nguyên bào gan), u nguyên bào thần kinh, u tế bào Schwann, bệnh ung thư thận, sarcôm (bao gồm sarcôm cơ vân, sarcôm cơ vân phôi (ERMS), sarcôm xương, sarcôm tế bào đa hình chưa biệt hóa (UPS), sarcôm Kaposi, sarcôm mô mềm và sarcôm mô mềm hiếm gặp), bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não, và bệnh ung thư đầu và cổ (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của YAP.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi tương tác YAP/TAZ-TEAD bị rối loạn điều hòa.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự khuếch đại YAP.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u hoặc bệnh ung thư bệnh ung thư hoặc khối u này là bệnh ung thư hoặc khối u mang (i) một hoặc nhiều thể dung hợp YAP/TAZ; (ii) một hoặc nhiều đột biến cắt cụt hoặc đột biến mất NF2/LATS1/LATS2; và/hoặc (iii) một hoặc nhiều thể dung hợp YAP/TAZ chức năng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư bị đột biến NF2, cụ thể là NSCLC bị đột biến NF2.

Sự biểu hiện dương tính bất kỳ ở YAP như được mô tả ở trên có thể được đánh giá bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực chẳng hạn như ví dụ như hóa mô miễn dịch, qRT-PCR, RNASeq hoặc phương pháp tương tự.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng, trong trị liệu. Theo phương án được ưu tiên, trị liệu được chọn từ bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế tương tác YAP/TAZ-TEAD. Theo phương án được ưu tiên hơn, bệnh được chọn từ danh sách đã nêu, thích hợp là u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong trị liệu. Theo phương án được ưu tiên, trị liệu là đối với bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế tương tác YAP/TAZ-TEAD. Theo phương án được ưu tiên hơn, bệnh được chọn từ danh sách đã nêu, thích hợp là u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị bằng cách ức chế tương tác YAP/TAZ-TEAD ở đối tượng cần chúng, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng cho đối tượng. Theo phương án được ưu tiên, bệnh được chọn từ danh sách đã nêu, thích hợp là u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc các công thức con của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc. Theo phương án được ưu tiên, thuốc này là để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng

cách ức chế tương tác YAP/TAZ-TEAD. Theo phương án được ưu tiên hơn, bệnh được chọn từ danh sách đã nêu, thích hợp là u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit

hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, có

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược

dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc muối dược dụng của chúng để

sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính. Theo phương án khác theo sáng chế này, sáng chế đề xuất 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị khối u ác tính rắn đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại YAP hoặc TAZ và/hoặc sự khuếch đại TEAD và/hoặc sự (tăng) hoạt hóa YAP/TAZ-TEAD.

Liều lượng

Dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị có khoảng 1-1000 mg (các) thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70 kg, hoặc khoảng 1-500 mg hoặc khoảng 1-250 mg hoặc khoảng 1-150 mg hoặc khoảng 0,5-100 mg, hoặc khoảng 1-50 mg của các thành phần hoạt tính. Liều lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng, phụ thuộc vào loài của đối tượng, khối lượng cơ thể, tuổi và tình trạng bệnh cụ thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng cần được điều trị. Một bác sĩ, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có kỹ năng bình thường có thể dễ dàng xác định lượng hiệu quả của mỗi trong số các thành phần hoạt tính cần thiết thể ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến triển của rối loạn hoặc bệnh.

Tính chất liều lượng chỉ ra ở trên là các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* có thể chứng minh được bằng cách sử dụng thuận lợi là động vật có vú, ví dụ như, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô và chế phẩm được phân lập của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ như, dung dịch trong nước, và *in vivo* trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, thuận lợi là trong tĩnh mạch, ví dụ như, dưới dạng huyền phù hoặc trong dung dịch trong nước. Liều lượng *in vitro* có thể nằm trong khoảng nồng độ từ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu để điều trị *in vivo* tùy thuộc vào đường dùng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1-500 mg/kg, hoặc trong khoảng từ khoảng 1-100 mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng phương pháp *in vitro* được mô tả trong các ví dụ.

Trị liệu kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng đường dùng hoặc đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng một dược phẩm với các chất khác. Tác nhân trị liệu là, ví dụ như, hợp chất hóa học, peptit, kháng thể, mảnh kháng thể hoặc axit nucleic, mà có hoạt tính trị liệu hoặc tăng cường hoạt tính trị liệu khi dùng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất

có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và ít nhất là một chất trị liệu khác dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong trị liệu. Theo một phương án, trị liệu là việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD. Các sản phẩm được cung cấp dưới dạng chế phẩm kết hợp bao gồm hợp phần có chứa hợp chất có công thức (I) và (các) tác nhân trị liệu khác cùng nhau trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và (các) tác nhân trị liệu khác ở dạng riêng rẽ, ví dụ như ở dạng bộ kit.

Trong các trường hợp nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với tác nhân trị liệu khác, chẳng hạn như tác nhân kháng ung thư khác, tác nhân chống dị ứng, tác nhân chống buồn nôn (hoặc chất chống nôn), chất giảm đau, chất bảo vệ tế bào, và dạng kết hợp của chúng.

Tác nhân chống ung thư được đặc biệt quan tâm để kết hợp với hợp chất theo sáng chế này bao gồm chất ức chế B-RAF; chất ức chế protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào (Mitogen-activated protein kinase - MEK); chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor receptor - EGFR); chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch phân tử (ví dụ như một hoặc nhiều chất ức chế của PD-1, PD-L1).

Hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng cùng nhau hoặc kết hợp riêng rẽ với việc điều trị bệnh ung thư khác, cụ thể là u trung biểu mô màng phổi ác tính, chẳng hạn như phẫu thuật, hóa trị liệu (với trong số các chất khác cisplatin, carboplatin, alimta (pemetrexed), gemcitabin và doxorubicin) và bức xạ. Ví dụ như, trị liệu kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ pemetrexed, cisplatin, bevacizumab, nivoluab, gemcitabin, vinorelbin, nivolumab và ipilimumab có thể đặc biệt hữu dụng, đặc biệt là để điều trị u trung biểu mô màng phổi (cụ thể là u trung biểu mô màng phổi ác tính).

Một số bệnh nhân có thể trải qua phản ứng dị ứng đối với hợp chất theo sáng chế này và/hoặc (các) tác nhân chống ung thư khác trong khi hoặc sau khi dùng; do đó, tác nhân chống dị ứng thường được dùng để làm giảm thiểu nguy cơ của phản ứng dị ứng. Tác nhân chống dị ứng thích hợp bao gồm corticosteroit, kháng histamin, và thuốc giãn phế quản.

Một số bệnh nhân có thể trải qua sự buồn nôn trong khi và sau khi dùng hợp chất theo sáng chế này và/hoặc (các) tác nhân chống ung thư khác; do đó, thuốc chống nôn được sử dụng để ngăn ngừa sự buồn nôn (dạ dày phía trên) và nôn.

Việc dùng thuốc để giảm đau trong thời gian điều trị thường được kê đơn để làm cho bệnh nhân dễ chịu hơn.

Trong nỗ lực để bảo vệ tế bào bình thường khỏi sự nhiễm độc do việc điều trị và để hạn chế sự nhiễm độc cơ quan, các tác nhân bảo vệ tế bào (chẳng hạn như chất bảo vệ thần kinh, chất làm sạch gốc tự do, chất bảo vệ tim, chất làm trung hòa sự thoát mạch của anthraxyclin, chất dinh dưỡng và dạng tương tự) có thể được sử dụng làm trị liệu phụ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) và (các) tác nhân trị liệu khác. Tùy ý, dược phẩm này có thể bao gồm chất mang dược dụng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit bao gồm hai hoặc hơn hai hơn hai dược phẩm riêng rẽ, ít nhất là một trong số chúng chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ kit này bao gồm các phương tiện để giữ riêng rẽ dược phẩm này, như vật chứa, chai được chia nhỏ, hoặc gói lá kim loại được chia nhỏ. Ví dụ về bộ kit này là gói phồng, như thường được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và dạng tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều lượng khác nhau, ví dụ, đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng dược phẩm riêng rẽ ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc để chuẩn độ dược phẩm riêng rẽ đối với nhau. Để hỗ trợ cho sự tuân thủ, bộ kit theo sáng chế thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và trị liệu khác có thể được kết hợp cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi cung ứng sản phẩm kết hợp cho bác sĩ (ví dụ như trong trường hợp bộ kit có chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác); (ii) bởi bản thân bác sĩ (hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) ở bản thân bệnh nhân, ví dụ như trong quá trình dùng tuần tự của hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác.

Theo đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó thuốc này được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tác nhân trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó thuốc này được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó tác nhân trị liệu khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó tác nhân trị liệu khác được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó bệnh nhân đã được điều trị từ trước (ví dụ như trong vòng 24 giờ) bằng tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tác nhân trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, trong đó bệnh nhân đã được điều trị từ trước (ví dụ như trong vòng 24 giờ) bằng hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, tác nhân trị liệu khác được chọn từ tác nhân chống ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất

Các ví dụ sau đây được dự định để minh họa sáng chế và không được hiểu là sáng chế bị giới hạn ở đó. Nhiệt độ được nêu theo độ Celsius. Nếu không được đề cập theo cách khác, tất cả các việc làm bay hơi được thực hiện dưới áp suất giảm, thường là trong khoảng từ khoảng 15 mm Hg đến 100 mm Hg (= 20-133 mbar). Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các hợp chất trung gian và nguyên liệu bắt đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ như, đặc điểm quang phổ, ví dụ như, MS, IR, NMR. Hóa học lập thể đã được gán bằng phân tích cấu tạo tia X đơn tinh thể đối với một vài hợp chất trung gian và ví dụ, như chỉ ra dưới đây, và bằng cấu trúc đồng tinh thể của một vài ví dụ liên kết với miền liên kết YAP của TEAD3 hoặc TEAD4. Tất cả các sự gán hóa học lập thể khác là bằng phép loại suy, và được dựa trên ái lực tương đối được xác định đối với miền liên kết YAP của TEAD, ví dụ như, IC_{50} được xác định trong thử nghiệm YAP-TEAD TR-FRET đối với đồng phân không đối quang X được phát hiện là cao hơn đáng kể so với đối với đồng phân không đối quang Y. Các chữ viết tắt được sử dụng là các chữ viết tắt thông thường trong lĩnh vực.

Tất cả các nguyên liệu bắt đầu, khối xây dựng, chất phản ứng, axit, bazơ, tác nhân khử nước, dung môi, và chất xúc tác dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có sẵn trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực như được thể hiện trong các ví dụ sau đây.

Các chữ viết tắt:

Chữ viết tắt	Mô tả
ACN	axetonitril
aq.	trong nước
Ar	Argon
BPR	Áp suất ngược
nước muối	Natri clorua bão hòa trong nước

calcd	tính được
CH2CL2	CH_2Cl_2
conc	đặc
DAST	(Dietylamino) lưu huỳnh triflorua
dba	Dibenzylidenaxeton
DBU	1,8-Diazabicxclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DEA	Dietylamin
DEAD	Dietyl azodicarboxylat
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropyletylamin, *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin
DMA	*N*,*N*-Dimetylaxetamit
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DMSO-d_6 hoặc DMSO-d6	Hexadeuterodimetyl sulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
DSC	Đo nhiệt lượng quét vi sai
ee	Độ dôi đồng phân đối ảnh
ESI-MS	Phép đo khối phổ ion hóa phun điện tử
EtOAc	etyl axetat
EtOH	Etanol
Et_2O	Dietylete

h	giờ
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
HV	Chân không cao
IPA	2-Propanol
l / ml / µl	lít / mili lít / micro lít
LDA	Liti diisopropylamit
LC-MS	sắc ký lỏng và phép đo phổ khối
LHMDS	Liti hexametyldisilazit
M	mol
mCPBA	axit meta-cloperoxybenzoic
MeOH	metanol
min	phút
mp	điểm nóng chảy
MW, mw	vi sóng
m/z	tỉ lệ khối lượng với điện tích
NaOtBu	natri tert-butoxit
NBS	N-Bromosucxinimit
n-Buli	n-Butylliti
NEt_3, Et_3N	Trietylamin
NMP	*N*-metylpyrolidinon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
1H-NMR, ^{1}H-NMR	^{1}H-cộng hưởng từ hạt nhân
org.	hữu cơ
PE	Ete dầu mỏ

p-TsOH	para-toluen axit sulfonic
RM hoặc rm	Hỗn hợp phản ứng
RP	pha đảo
RT	Nhiệt độ phòng
sat	bão hòa
TBAF	Tetrabutylamoni florua
TBME	2-Metoxy-2-metylpropan
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
t_R	Thời gian lưu (nếu không được chỉ ra, theo phút)
UPLC	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Điều kiện chung:

Khối phổ thu được trên hệ thống LC-MS bằng cách sử dụng các phương pháp ion hóa phun điện tử với hàng loạt thiết bị có cấu hình sau đây: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ, $[M+H]^+$ dùng để chỉ ion phân tử đã được proton hóa của các loại hóa chất.

Phổ NMR được chạy với các khối phổ kế Bruker Ultrashield™400 (400 MHz) và Bruker Ultrashield™600 (600 MHz), cả có và không có trimetylsilan làm nội chuẩn. Độ dịch chuyển hóa học (giá trị d) được báo cáo theo ppm trường thấp từ tetrametylsilan, kiểu mẫu chia tách phổ được chỉ định làm mức đơn (s), mức đôi (d), mức ba (t), mức bốn (q), mức bội, tín hiệu chưa được phân giải hoặc chồng lấn hơn (m), tín hiệu rộng (br). Dung môi được nêu trong ngoặc đơn.

Trang thiết bị

Vi sóng: Tất cả các phản ứng vi sóng được thực hiện trong Biotage Initiator, chiếu xạ ở 0 – 400 W từ magnetron ở 2,45 GHz với khả năng xử lý Tám Robot/ Sáu Mươi Robot, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Phương Pháp UPLC-MS: Sử dụng Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ.

Phương pháp UPLC-MS 1: Thiết bị UPLC-MS: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ; cột: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, nhiệt độ cột: 60°C; dung môi rửa giải: A: nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75 mM (độ pH 3,8), B: axetonitril + axit formic 0,04%; tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút; gradien: từ 5 đến 98% B trong 1,40 phút, 98% B trong thời gian 0,40 phút.

Phương pháp UPLC-MS 2: Thiết bị UPLC-MS: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ; cột: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 100 mm, nhiệt độ cột: 60°C; dung môi rửa giải: A: nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75 mM (độ pH 3,8), B: axetonitril + axit formic 0,04%; tốc độ dòng chảy: 0,8 ml/phút; gradien: từ 5 đến 98% B trong 9,40 phút, 98% B trong thời gian 0,40 phút.

Phương pháp UPLC-MS 3: Thiết bị UPLC-MS: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ; cột: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, nhiệt độ cột: 80°C; dung môi rửa giải: A: nước + isopropanol 4,76% + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75 mM, B: isopropanol + axit formic 0,05%; tốc độ dòng chảy: 0,6 ml/phút; gradien: từ 1 đến 98% B trong 1,70 phút, 98% B trong thời gian 0,10 phút.

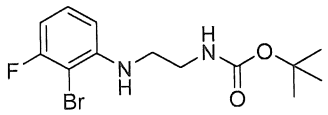
Phương pháp UPLC-MS 4: Thiết bị UPLC-MS: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters SQ; cột: CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 x 50 mm, nhiệt độ cột: 80°C; dung môi rửa giải: A: nước + isopropanol 4,76% + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75 mM, B: isopropanol + axit formic 0,05%; tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút; gradien: từ 1 đến 50% B trong 1,40 phút,từ 50 đến 98% B trong 0,30 phút.

Phương pháp UPLC-MS 5: Thiết bị UPLC-MS: Waters Acquity UPLC với bộ phát hiện Waters Q-TOF; cột: Waters BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 100 mm, nhiệt độ cột: 40°C; dung môi rửa giải: A: nước + axit formic 0,1%, B: axetonitril + axit formic 0,1%; tốc độ dòng chảy: 0,5 ml/phút; gradien: 5% B trong thời gian 0,5 phút, từ 5 đến 95% B trong 5,5 phút, 95% B trong thời gian 2,0 phút, từ 95 đến 5% B trong 0,1 phút, 5% B trong thời gian 1,9 phút.

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian đối với phản ứng ghép nối chéo Suzuki với khối xây dựng boronat:

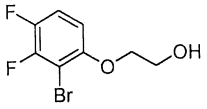
Tổng hợp tert-butyl (2-((2-brom-3-flophenyl)amino)etyl)carbamat (N-I)



(N-I)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (12,68 g, 59,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-floanilin (3,79 g, 20 mmol) và tert-butyl (2-oxoetyl)carbamat (3,65 g, 23 mmol) trong DCM (30 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 ngày. Bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,30 g). UPLC-MS 1: m/z 333,1 $[M+H]^+$. t_R = 1,19 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,23 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,42 (m, 2H), 5,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,15 (dt, J = 16,8, 6,0 Hz, 4H), 1,37 (s, 9H).

Tổng hợp 2-(2-brom-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol (N-II)



(N-II)

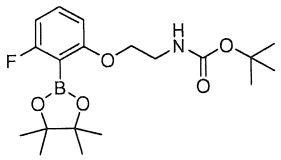
Bước 1: (2-(2-brom-3,4-diflophenoxy)etoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (N-II-a)

Bổ sung K_2CO_3 (2,26 g, 16,3 mmol) và KI (0,135 g, 0,81 mmol) vào dung dịch của 2-brom-3,4-diflophenol (CAS 1376335-05-5) (1,7 g, 8,13 mmol) và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (CAS 86864-60-0) (1,946 g, 8,13 mmol) trong DMF (27 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3,5 giờ. Bổ sung thêm K_2CO_3 (2,25 g, 16,3 mmol) và KI (0,135 g, 0,81 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chiết lại lớp nước bằng EtOAc, sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,00 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 384,1/386,3 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,57 phút.

Bước 4: 2-(2-brom-3,4-diflophenoxy)etanol (N-II)

Bổ sung TBAF trihydrat (515 mg, 1,63 mmol) vào dung dịch của 2-(2-brom-3,4-diflophenoxy)etoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (N-II-a) (500 mg, 1,361 mmol) trong THF (14 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (344 mg) dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (td, J = 4,9, 1,0 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,4 Hz, 2H).

Tổng hợp tert-butyl (2-(3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)etyl)carbamat (N-III)



(N-III)

Bước 1: Tert-butyl (2-(2-brom-3-flophenoxy)etyl)carbamat (N-III-a)

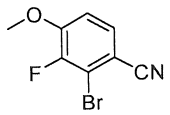
Bổ sung tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (2,29 g, 10,2 mmol) vào dung dịch của 2-brom-3-flophenol (1,5 g, 7,9 mmol) và K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 334,0/336,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 phút.

Bước 2: Tert-butyl (2-(3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)etyl)carbamat (N-III).

Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,39 g, 0,48 mmol) vào huyền phù có khuấy của tert-butyl (2-(2-brom-3-flophenoxy)etyl)carbamat (N-III-a) (1,6 g, 4,8 mmol), bis(pinacolato) dibo (2,43 g, 9,6 mmol) và KOAc (1,41 g, 14,4 mmol) trong dioxan (10 ml) ở nhiệt độ 100°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi lọc qua miếng Celite và cô dưới áp suất giảm tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 40% EtOAc) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục (927 mg) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 382,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,32 phút

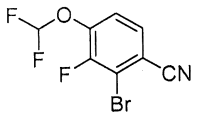
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV)



(N-IV)

Bổ sung natri metoxit (6,29 ml, 27,5 mmol, 25% trong MeOH) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (4 g, 18,35 mmol) trong MeOH (50 ml) dưới Ar. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha bình thường (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,17 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,44 – 7,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

Tổng hợp 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V)



(N-V)

Bước 1: 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzonitril (N-V-a)

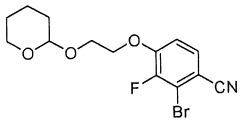
Dưới Ar bổ sung NaH (3,48 g, 138 mmol, 95%) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (10 g, 45,9 mmol) và 2-hydroxyetyl metyl sulfon (6,26 g, 50,5 mmol) trong DMF (100 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,1 N và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng HCl 0,1 N, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc gradien: từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (8,97 g). UPLC-MS 1: m/z 215,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút.

Bước 2: 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung dung dịch của KOH (46,6 g, 831 mmol) trong H_2O (150 ml) sau đó là dietyl (bromodiflometyl) phosphonat (14,75 ml, 83 mmol) vào dung dịch có khuấy

của 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzonitril (N-V-a) (8,97 g, 41,5 mmol) trong ACN (150 ml). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,45 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,20 (m, 1H).

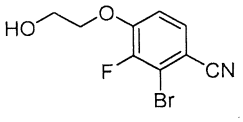
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI)



(N-VI)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (0,477 g, 11,9 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etanol (1,34 g, 9,17 mmol) trong DMF (40 ml) dưới Ar. Sau 5 phút, bổ sung 2-brom-3,4-diflobenzonitril (2 g, 9,17 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,93 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,87 – 7,74 (m, 1H), 7,53 – 7,29 (m, 1H), 4,73 – 4,57 (m, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,63 (m, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 1H), 1,88 – 1,24 (m, 6H).

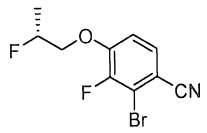
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril (N-VII)



(N-VII)

Khuấy dung dịch của 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) (2,47 g, 7,2 mmol) và p-TsOH (0,55 g, 2,9 mmol) trong EtOH (35 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,48 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1 m/z 304,0 $[M+format]^-$.

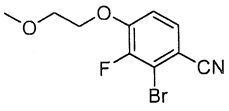
Tổng hợp (R)-2-brom-3-flo-4-(2-flopropoxy)benzonitril (N-VIII)



(N-VIII)

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) từ 2-brom-3,4-diflobenzonitril và (R)-2-flopropan-1-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,80 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 – 4,95 (m, 1H), 4,43 – 4,23 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 23,8, 6,6 Hz, 3H).

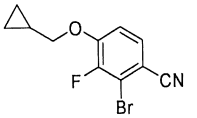
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX)



(N-IX)

Dưới khí Ar bổ sung natri (79 mg, 3,44 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-metoxyetanol (10 ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, bổ sung 2-brom-3,4-diflobenzonitril (500 mg, 2,294 mmol) và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 85% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (593 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 – 7,70 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

Tổng hợp 2-brom-4-(xyclopropylmetoxy)-3-flobenzonitril (N-X)

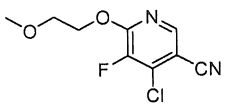


(X)

Dưới Ar, bổ sung NaH (0,413 g, 10,3 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của xyclopropyl carbinol (0,744 g, 10,32 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó bổ sung 2-brom-3,4-diflobenzonitril (1,5 g, 6,88 mmol). Pha loãng huyền phù đặc thu được trong THF

(10 ml) và khuấy thêm trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 – 1,21 (m, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,38 – 0,31 (m, 2H).

Tổng hợp 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (N-XI)



(N-XI)

Bước 1: 4-clo-5,6-diflonicotinamit (N-XI-a)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung DMF (2 ml) vào dung dịch của axit 4-clo-5,6-diflonicotinic (3,00 g, 15,55 mmol) trong $SOCl_2$ (20 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tạo huyền phù phần cặn thu được trong DCM (50 ml). Bổ sung NH_4Cl (0,914 g, 17,10 mmol) và NEt_3 (10,8 ml, 77,73 mmol) ở nhiệt độ 0°C và để cho hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 3 giờ nữa. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và NaCl và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,70 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS m/z 192,8 $[M+H]^+$.

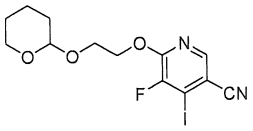
Bước 2: 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit (N-XI-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (0,21 g, 5,2 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của 2-metoxyetanol (0,41 ml, 5,2 mmol) trong THF (30 ml). Sau 5 phút, bổ sung 4-clo-5,6-diflonicotinamit (N-XI-a) (1,00 g, 5,2 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 65% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,80 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS m/z 248,9 $[M+H]^+$.

Bước 3: 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (N-XI)

Bổ sung CuCl (0,016 g, 0,16 mmol) sau đó là 2,2,2-triflo-N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit (3,851 g,19,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit (N-XI-b) (1,60 g, 6,5 mmol) trong toluen (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,63 (d, J = 08 Hz, 1H), 4,60 – 4,57 (m, 2H), 3,72 – 3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). UPLC-MS m/z 230,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 5-flo-4-iot-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII)



(N-XII)

Bước 1: 5-brom-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XII-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (0,21 g, 5,2 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etan-1-ol (1,2 ml, 7,8 mmol) trong THF (20 ml). Sau 5 phút bổ sung 5-brom-2,3-diflopyridin (1,00 g, 5,2 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl (50 ml) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 5 phút trước khi chiết nó bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,00 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS m/z 322,2 $[M+H]^+$.

Bước 2: 5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII-b)

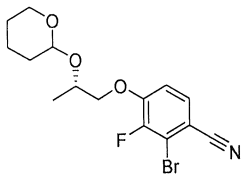
Gia nhiệt hỗn hợp của 5-brom-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XII-a) (0,50 g, 1,6 mmol), kẽm xyanua (0,36 g, 3,1 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,180 g, 0,16 mmol) trong DMF (8 ml) ở nhiệt độ 100°C dưới sự chiếu xạ MW trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 14% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,35 g) dưới dạng dầu không

màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,64 (m, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 2H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,49 – 1,44 (m, 4H).

Bước 3: 5-flo-4-iot-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung từng giọt LDA (4,0 ml, 7,90 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII-b) (0,70 g, 2,6 mmol) trong THF (20 ml). Sau 10 phút ở nhiệt độ -78°C bổ sung I_2 (0,67 g, 5,3 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ nữa. Bổ sung nước đá và khuấy hỗn hợp trong thời gian 5 phút trước khi chiết nó bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 14% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,70 g) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (s, 1H), 4,65 – 4,63 (m, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 2H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,45 – 3,41 (m, 1H), 1,69 – 1,51 (m, 2H), 1,46 – 1,44 (m, 4H).

Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII)



(N-XIII)

Bước 1: (2S)-etyl 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoat (N-XIII-a)

Dưới Ar bổ sung 3,4-dihydro-2H-pyran (13,16 ml, 144 mmol) và pyridinium toluen-4-sulfonat (1,064 g, 4,23 mmol) vào dung dịch có khuấy của (-)-etyl L-lactat (9,67 ml, 85 mmol) trong DCM (100 ml) ở nhiệt độ 0°C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,3 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,71 – 4,65 (m, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 3,83 – 3,64 (m, 2H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 1,76 – 1,54 (m, 5H), 1,52 – 1,34 (m, 9H), 1,32 – 1,28 (m, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 6H)

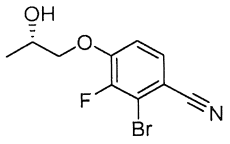
Bước 2: (2S)-2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol (N-XIII-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng giọt liti nhôm hydrua (23,03 ml, 81 mmol, 18% trong toluen) trong vòng 6 phút vào dung dịch của (2S)-etyl 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoat (N-XIII-a) (16,3 g, 81 mmol) trong Et_2O (800 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ trước khi dập tắt nó cẩn thận bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Lọc chất kết tủa ra và chiết dịch cái bằng Et_2O. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,12 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,49 – 3,19 (m, 6H), 1,80 – 1,54 (m, 4H), 1,52 – 1,36 (m, 8H), 1,10 – 0,99 (m, 6H).

Bước 3: 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (2,03 g, 50,7 mmol, 60% trong dầu khoáng) trong vòng 4 phút vào dung dịch có khuấy của (2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol (N-XIII-b) (7,50 g, 46,8 mmol) trong DMF (140 ml). Sau đó, bổ sung 2-brom-3,4-diflobenzonitril (8,50 g, 39,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 2:1) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (14,68 g). UPLC-MS 1: m/z 375,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,22 phút.

Tổng hợp (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XIV)

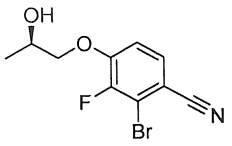


(N-XIV)

Bổ sung p-TsOH (158 mg, 0,83 mmol) vào dung dịch của 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII) (746 mg, 2,08 mmol) trong EtOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ sau đó là chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của

$NaHCO_3$ và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (528 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 317,9 $[M+format]^-$, t_R = 0,84 phút.

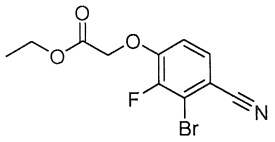
Tổng hợp (R)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XV)



(N-XV)

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XIV) từ 2-brom-3,4-diflobenzonitril và (+)-etyl-D-lactat. UPLC-MS 1: m/z 318,1 $[M+format]^-$, t_R = 0,87 phút.

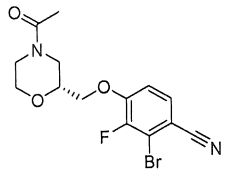
Tổng hợp etyl 2-(3-brom-4-xyano-2-flophenoxy)axetat (N-XVI)



(N-XVI)

Bổ sung từ từ dung dịch của etyl-2-hydroxyaxetat (215 mg, 2,1 mmol) và KOtBu (170 mg, 1,5 mmol) trong THF (5 ml) vào dung dịch của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (300 mg, 1-4 mmol) trong THF (5 ml) đã được làm lạnh xuống 0°C. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 40 phút nữa. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và xử lý phần cặn bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl sau đó là chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (280 mg) dưới dạng bột không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

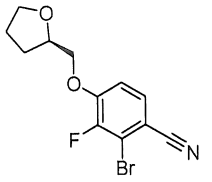
Tổng hợp (R)-4-((4-axetylmorpholin-2-yl)metoxy)-2-brom-3-flobenzonitril (N-XVII)



(N-XVII)

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với etyl 2-(3-brom-4-xyano-2-flophenoxy)axetat (N-XVI) từ 2-brom-3,4-diflobenzonitril và (R)-morpholin-2-ylmetanol (CAS 1664380-75-9). UPLC-MS 1: m/z 357,1 / 359,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút

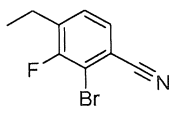
Tổng hợp (R)-2-brom-3-flo-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzonitril (N-XVIII)



(N-XVIII)

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa (R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanol (211 mg, 2,06 mmol) và KOtBu (170 mg, 1,51 mmol) trong THF (2,5 ml) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (300 mg, 1,37 mmol) trong THF (7,5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 40 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và dung dịch axit xitric 10%. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/xyclohexan, gradien: từ 0% đến 33% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (330 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 1H).

Tổng hợp 2-brom-4-etyl-3-flobenzonitril (N-XIX)



(N-XIX)

Bước 1: 3-flo-4-vinylbenzonitril (N-XIX-a)

Bổ sung phức hợp vinylboronic anhydrua pyridin (600 mg, 2,50 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (128 mg, 0,25 mmol) và K_2CO_3 (1,04 g, 7,50 mmol) dưới Ar vào dung dịch có khuấy của 4-brom-3-flobenzonitril (1,00 g, 32,26 mmol) trong dioxan/nước (20 ml, 3:1). Khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 8% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (616 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,93 – 7,75 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,8, 11,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H).

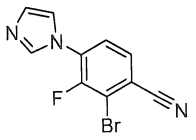
Bước 2: 4-Etyl-3-flobenzonitril (N-XIX-b)

Xử lý dung dịch của 3-flo-4-vinylbenzonitril (N-XIX-a) (200 mg, 1,40 mmol) trong THF (10 ml) bằng Pd/C 10%(145 mg) và hydro hóa ở áp suất dư 0,1 bar trong bình thót cổ được lắc ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (169 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Bước 3: 2-brom-4-etyl-3-flobenzonitril (N-XIX)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung LDA (0,608 ml, 1,217 mmol, 2 M trong THF/heptan/etylbenzen) vào dung dịch có khuấy của 4-etyl-3-flobenzonitril (N-XIX-b) (165 mg, 1,10 mmol) trong THF (10 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung 1,2-dibromotetracloetan (720 mg, 2,21 mmol). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 7% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (206 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 2,72 (qd, J = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

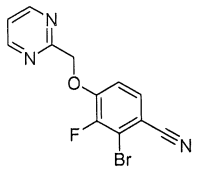
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzonitril (N-XX)



(N-XX)

Xử lý dung dịch của imidazol (94 mg, 1,37 mmol) trong THF (2 ml) bằng NaH rắn (34 mg, 1,38 mmol, 95%) và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung từ từ dung dịch của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (200 mg, 0,92 mmol) trong THF (4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 3% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (121 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 266,0/268,0 $[M+H]^+$; $t_R = 0,71$ phút.

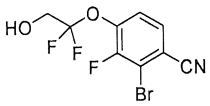
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzonitril (N-XXI)



(N-XXI)

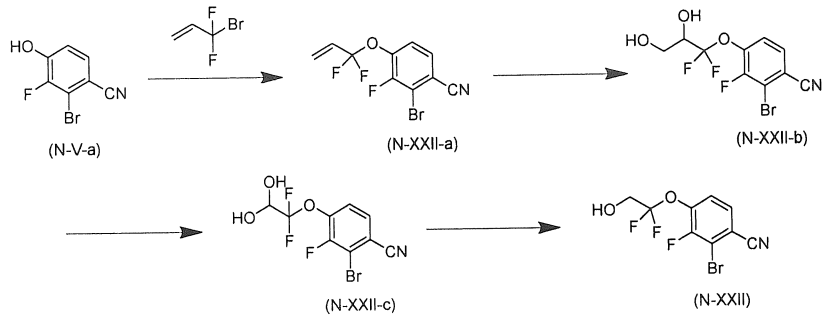
Xử lý dung dịch của pyrimidin-2-ylmetanol (227 mg, 2,06 mmol) trong THF (2,5 ml) bằng KOtBu rắn (170 mg, 1,51 mmol) và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (300 mg, 1,38 mmol) trong THF (7,5 ml) đã được làm lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ trước khi dập tắt nó bằng dung dịch axit xitric. Thu gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (350 mg). UPLC-MS 1: m/z 308,0 $[M+H]^+$; $t_R = 0,87$ phút.

Tổng hợp 2-brom-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII)



(N-XXII)

Sơ đồ phản ứng N-XXII:



Bước 1: 2-brom-4-((1,1-difloalyl)oxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-a)

Bổ sung NaH (0,257 g, 6,42 mmol, 60%), $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0,06 mmol), triphenylphosphin (67 mg, 0,26 mmol) và 3-brom-3,3-difloprop-1-en (1,0 g, 6,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzonitril (N-V-a) (1,4 g, 6,42 mmol) trong THF (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,33 (dq, J = 17,7, 8,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,9 Hz, 1H).

Bước 2: 2-brom-4-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-b)

Bổ sung osimi tetroxit (0,3 ml, 0,048 mmol, 4% trong nước) và N-metylmorpholin-N-oxit (0,3 g, 2,64 mmol) ở nhiệt độ phòng vào huyền phù của 2-brom-4-((1,1-difloalyl)oxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-a) (0,7 g, 2,40 mmol) trong dioxan (16 ml) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 20 đến 90% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (590 mg). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (ddt, J = 13,6, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,72 (dt, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 11,5, 7,3, 3,8 Hz, 1H).

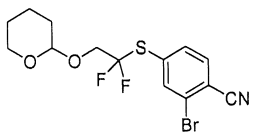
Bước 3: 2-brom-4-(1,1-diflo-2,2-dihydroxyetoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung natri periodat (2,95 g, 13,8 mmol) vào huyền phù của 2-brom-4-(1,1-diflo-2,3-dihydroxypropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-b) (0,45 g, 1,38 mmol) trong dioxan (16 ml) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế. UPLC-MS 1: t_R = 0,75 phút.

Bước 4: 2-brom-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung $NaBH_4$ (546 mg, 14,4 mmol) vào dung dịch của 2-brom-4-(1,1-diflo-2,2-dihydroxyetoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII-c) (450 mg, 1,44 mmol) trong THF (14,4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 20 đến 80% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (130 mg). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,48 (m, 1H), 6,06 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (td, J = 10,4, 6,7 Hz, 2H).

Tổng hợp 2-brom-4-((1,1-diflo-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)thio)benzonitril (N-XXIII)



(N-XXIII)

Bước 1: 2-brom-4-mercaptobenzonitril (N-XXIII-a)

Xử lý dung dịch của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (5,0 g, 25,0 mmol) trong DMF (25 ml) bằng Na_2S (2,14 g, 27,5 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, dập tắt bằng NaOH 1 N và chiết bằng DCM. Axit hóa lớp nước bằng HCl 6 N và chiết trở lại bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong HCl 10 % (100 ml), đã được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung bụi kẽm (10 g). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (250 ml) và khuấy trong

30 phút nữa. Rửa lớp hữu cơ đã phân tách bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS m/z 214,1 $[M+H]^+$.

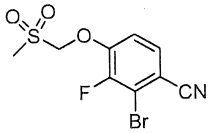
Bước 2: 2-brom-4-((1,1-diflo-2-hydroxyetyl)thio)benzonitril (N-XXIII-b)

Bổ sung từng phần NaH (0,040 g, 0935 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4-mercaptobenzonitril (N-XXIII-a) (0,2 g, 0,94 mmol) trong DMSO (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy huyền phù trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung 2-brom-2,2-difloaxetat (0,208 g, 1,03 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó dập tắt bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Sau đó hòa tan nguyên liệu thô (0,17 g) trong MeOH (11 ml). Bổ sung từng phần natri borohydrua (0,038 g, 1,012 mmol) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó dập tắt bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước 3: 2-brom-4-((1,1-diflo-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)thio)benzonitril (N-XXIII)

Bổ sung liên tiếp ở nhiệt độ 0°C 3,4-dihydro-2H-pyran (0,092 g, 1,09 mmol) và pyridinium p-toluensulfonat (0,007 g, 0,027 mmol) vào dung dịch của 2-brom-4-((1,1-diflo-2-hydroxyetyl)thio)benzonitril thô (N-XXIII-b) (0,16 g, 0,55 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó dập tắt bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 85:15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (br. s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 5H).

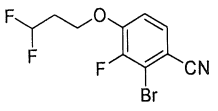
Tổng hợp 2-brom-3-flo-4-((metylsulfonyl)metoxy)benzonitril (N-XXIV)



(N-XXIV)

Dưới Ar, bổ sung NaH (46 mg, 1,83 mmol, 95%) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzonitril (N-V-a) (283 mg, 1,31 mmol) trong DMF (2,2 ml). Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó bổ sung (clometyl)(metyl)sulfan (132 µl, 1,572 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM (2,2 ml). Ở nhiệt độ 0°C bổ sung mCPBA (734 mg, 3,28 mmol, 77%). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Để hoàn thành phản ứng, bổ sung thêm mCPBA (734 mg, 3,28 mmol, 77%) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và điều chỉnh độ pH đến 6-7 bằng NaOH 1 N. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (hộp tách pha) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (240 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,09 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 352,1 / 354,1 [M+format]$^-$, t_R = 0,79 phút

Tổng hợp 2-brom-4-(3,3-diflopropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXV)



(N-XXV)

Bước 1: 2-brom-4-(3,3-dietoxypropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXV-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng giọt dung dịch của KOtBu (260 mg, 2,32 mmol) trong THF vào dung dịch của 2-brom-3,4-diflobenzonitril (460 mg, 2,110 mmol) và 3,3-dietoxypropan-1-ol (0,85 ml, 5,4 mmol) trong THF (3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó pha loãng bằng EtOAc. Rửa liên tiếp pha hữu cơ bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng dưới dạng nguyên liệu thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế. UPLC-MS 1: m/z 390,2/392,2 [M+format]$^-$, t_R = 1,21 phút.

Bước 2: 2-brom-3-flo-4-(3-oxopropoxy)benzonitril (N-XXV-b)

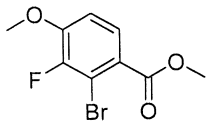
Xử lý nguyên liệu thô N-XXV-a (700 mg) từ bước trước bằng hỗn hợp của HCl (5 ml, 4 N trong dioxan) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời

gian 6 giờ. Bổ sung DCM và rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1 N và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng dưới dạng nguyên liệu thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế. UPLC-MS 1: t_R = 0,87/0,90 phút.

Bước 3: 2-brom-4-(3,3-diflopropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXV)

Bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C dietylamino lưu huỳnh triflorua (0,36 ml, 2,8 mmol) vào dung dịch của 2-brom-3-flo-4-(3-oxopropoxy)benzonitril thô (N-XXV-b) từ bước trước (500 mg, 1,84 mmol) trong DCM (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung DCM và nước, lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 70% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (tt, J = 56,3, 4,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 2H).

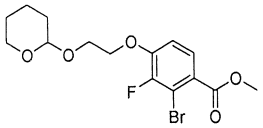
Tổng hợp metyl 2-brom-3-flo-4-metoxybenzoat (N-XXVI)



(N-XXVI)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung DBU (0,50 ml, 3,3 mmol) vào dung dịch của metyl 2-brom-3,4-diflobenzoat (550 mg, 2,2 mmol) trong MeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 22 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (390 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 263,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 phút.

Tổng hợp metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII)



(N-XXVII)

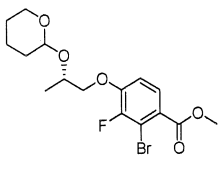
Bước 1: Metyl 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzoat (N-XXVII-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng giọt dung dịch của 2-(metylsulfonyl)etanol (59,7 g, 482,1 mmol) trong DMF (100 ml) vào huyền phù có khuấy của NaH (35,2 g, 876 mmol, 60% trong dầu khoáng) trong DMF (800 ml). Sau 15 phút, bổ sung từng giọt dung dịch của metyl 2-brom-3,4-diflobenzoat (110 g, 438,2 mmol) trong DMF (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,17 (s, 1H), 2,00 (dd, J = 8,68, 1,80 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,60 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Bước 2: Metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng giọt triphenylphosphin (63,4 g, 241,9 mmol) sau đó là dung dịch của DIAD (48,8 g, 241,9 mol) trong THF (100 ml) vào dung dịch có khuấy của metyl 2-brom-3-flo-4-hydroxybenzoat (N-XXVII-a) (50 g, 201,6 mmol) và 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etanol (32,4 g, 221,7 mmol) trong THF (500 ml). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Nghiền nhỏ phần cặn thu được trong PE/EtOAc (95:5), cô dịch cái và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,43 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46 (t, J = 9,0 Hz, 4H).

Tổng hợp metyl 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat (N-XXVIII)

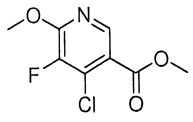


(N-XXVIII)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (0,704 g, 17,6 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của (2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol (N-

XIII-b) (2,60 g, 16,25 mmol) trong DMF (50 ml). Sau đó, bổ sung metyl 2-brom-3,4-diflobenzoat (3,4 g, 13,5 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,27 g) dưới dạng dầu màu be. UPLC-MS 1: m/z 408,2 / 410,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,24 phút.

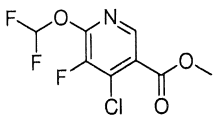
Tổng hợp metyl 4-clo-5-flo-6-metoxynicotinat (N-XXIX)



(N-XXIX)

Bổ sung H_2SO_4 đặc (0,551 ml, 10,33 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit 4-clo-5,6-diflonicotinic (200 mg, 1,033 mmol) trong MeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (143 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 220,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,02 phút.

Tổng hợp metyl 4-clo-6-(diflometoxy)-5-flonicotinat (N-XXX)



(N-XXX)

Bước 1: Metyl 4-clo-5,6-diflonicotinat (N-XXX-a)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung từ từ TMS-diazometan (11,37 ml, 22,7 mmol, 2M trong Et_2O) vào dung dịch của axit 4-clo-5,6-diflonicotinic (4,00 g, 20,7 mmol) trong MeOH (69 ml). Trong vòng 24 giờ nữa bổ sung thêm TMS-diazometan (tổng cộng: 34,2 ml, 68,3 mmol, 2 M trong Et_2O) trong 4 phần đến khi nguyên liệu bắt đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Bổ sung nước và loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Chiết phần cặn bằng EtOAc và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan

và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,92 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. UPLC-MS 1: m/z 208,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 phút.

Bước 2: Metyl 4-clo-5-flo-6-hydroxynicotinat (N-XXX-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung NaH (1,36 g, 34 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của metyl 4-clo-5,6-diflonicotinat (N-XXX-a) (2,90 g, 11,3 mmol) và 2-(metylsulfonyl)etanol (1,55 g, 12,45 mmol) trong DMF (49 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước và điều chỉnh độ pH đến khoảng 5 bằng cách sử dụng HCl 1 N. Loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Bổ sung thêm nước và lọc hỗn hợp này. Chiết pha nước bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,50 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 204,0 $[M-H]^-$, t_R = 0,57 phút.

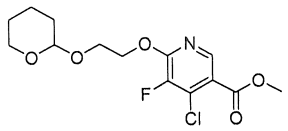
Bước 3: Axit 4-clo-6-(diflometoxy)-5-flonicotinic (N-XXX-c)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung dung dịch của KOH (1,82 g, 32,3 mmol) trong nước (6 ml) sau đó là dietyl (bromodiflometyl) phosphonat (0,58 ml, 3,2 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl 4-clo-5-flo-6-hydroxynicotinat (N-XXX-b) (350 mg) trong ACN (6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến 3 bằng cách bổ sung HCl 2 N và loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Bổ sung MeOH và loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Cô pha hữu cơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (170 mg). UPLC-MS 1: m/z 240,1 $[M-H]^-$, t_R = 0,66 phút.

Bước 4: Metyl 4-clo-6-(diflometoxy)-5-flonicotinat (N-XXX)

Bổ sung thionyl clorua (0,077 ml, 1,06 mmol) sau đó là một giọt DMF vào dung dịch của axit 4-clo-6-(diflometoxy)-5-flonicotinic (N-XXX-c) (170 mg, 0,70 mmol) trong DCM (4,7 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung thêm thionyl clorua (0,205 ml, 2,8 mmol) và tiếp tục khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung MeOH (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Chiết phần cặn bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (102 mg). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R = 1,05 phút.

Tổng hợp metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI)

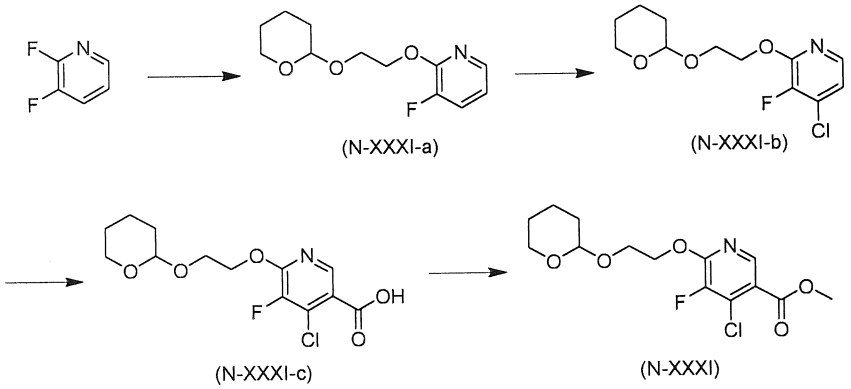


(N-XXXI)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần NaH (0,31 g, 7,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etan-1-ol (0,78 ml, 7,7 mmol) trong THF (10 ml). Sau 5 phút, bổ sung metyl 4-clo-5,6-diflonicotinat (N-XXX-a) (1,60 g, 7,7 mmol) và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,66 – 4,65 (m, 1H), 4,64 – 4,58 (m, 2H), 3,98 – 3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,44 – 3,42 (m, 1H), 1,66 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,45 (m, 4H).

Phương pháp tổng hợp khác của metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI):

Sơ đồ phản ứng N-XXXI:



(N-XXXI-a) (N-XXXI-b) (N-XXXI-c) (N-XXXI)

Bước 1: 3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XXXi-a)

Nạp vào bình phản ứng với *t*-BuOK (7,80 kg, 69,51 mol) và THF (20 l), làm lạnh hỗn hợp này xuống -5-0 °C. Bổ sung từng giọt 2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etan-1-ol (6,60 kg, 45,15 mol) trong vòng 1 giờ và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -5-0 °C. Bổ sung từng giọt 2,3-diflopyridin (4,0 kg, 34,76 mol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút nữa, dập tắt bằng nước (20 l) và chiết bằng etyl axetat

(2 x 20 l). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (20 l), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/etyl axetat 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,46 kg) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 10,3, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J = 8,0, 5,0, 3,2 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{12}H_{17}FNO_3$ $[M+H]^+$ 242,1187, tìm ra 242,1182.

Bước 2: 4-clo-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XXXI-b)

Nạp vào bình phản ứng với hợp chất 3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XXXi-a) (3,60 kg, 14,92 mol) và THF (18 l). Làm lạnh dung dịch này xuống -78 °C. Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (7,79 l, 19,40 mol, 2,5 M trong hexan) và khuấy phản ứng trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ -78 °C. Bổ sung C_2Cl_6 (4,59 kg, 19,40 mol) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút, dập tắt bằng cách bổ sung nước (18 l), khuấy trong thời gian 2 giờ nữa và chiết bằng etyl axetat (2 x 18 l). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (18 l), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/etyl axetat 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,74 kg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, J = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,4, 4,4 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 6,0, 3,7 Hz, 2H), 4,08 (ddd, J = 11,5, 5,6, 3,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 10,6, 6,0, 4,2 Hz, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{12}H_{15}ClFNNaO_3$ $[M+Na]^+$ 298,0617, tìm ra 298,0657.

Bước 3: Axit 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic (N-XXXI-c)

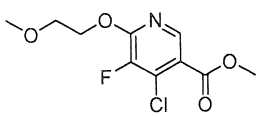
Nạp vào bình phản ứng với diisopropylamin (1,91 kg, 18,88 mol) và THF (20 l). Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (7,56 l, 18,88 mol, 2,5 M trong hexan) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và bổ sung từng giọt 4-clo-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin (N-XXXI-b) (4,00 kg, 14,51mol). Khuấy phản ứng trong thời gian 3 giờ và rót vào nước đá khô (12,8 kg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước (16 l) và chiết hỗn hợp bằng MTBE (20 l). Rửa pha hữu cơ

bằng nước muối (4 l), sau đó bổ sung các pha nước kết hợp vào hỗn hợp của etyl axetat (40 l) và dung dịch axit xitric (3,77 kg axit xitric hòa tan trong 22 l nước). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng etyl axetat (40 l). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (16 l), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,68 kg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 4,77 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,68 (ddd, J = 5,9, 4,0, 1,8 Hz, 2H), 4,11 (ddd, J = 11,6, 5,4, 4,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{13}H_{14}ClFNO_5$ $[M-H]^-$ 318,0550, tìm ra 318,0482.

Bước 4: 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI)

Bổ sung K_2CO_3 (4,32 kg, 31,3 mol) và MeI (2,67 kg, 18,8 mol) vào dung dịch của axit 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic (N-XXXI-c) (4,00 kg, 12,5 mol) trong DMF (20 l). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng. Bổ sung MTBE (40 l) và nước (40 l). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút và các pha được phân tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước (40 l) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách tạo hồ bột với *n*-heptan (4 l) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,37 kg) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 2,9, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{14}H_{18}ClFNO_5$ $[M+H]^+$ 334,0852, tìm ra 334,0823.

Tổng hợp metyl 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinat (N-XXXII)

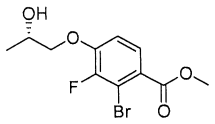


(N-XXXII)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung DEAD (2,54 g, 14,598 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl 4-clo-5-flo-6-hydroxynicotinat (N-XXX-b) (2,0 g, 9,7 mmol), 2-metoxyetan-1-ol (815 mg, 1,07 mmol) và triphenylphosphin (3,31 g, 12,7 mmol) trong THF (40 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 3 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối,

làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 10% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,0 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,54 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). (UPLC-MS m/z 264,3 $[M+H]^+$.

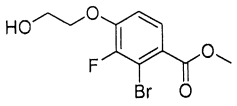
Tổng hợp metyl (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzoat (N-XXXIII)



(N-XXXIII)

Bổ sung pyridinium p-toluensulfonat (10,28 g, 40,9 mmol) vào dung dịch của metyl 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat (N-XXVIII) (8,0 g, 20,45 mmol) trong EtOH (124 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (200 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 5 đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,50 g). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,15 (d, J = 5-0 Hz, 3H).

Tổng hợp metyl 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoat (N-XXXIV)

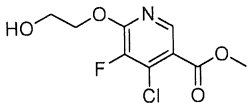


(N-XXXIV)

Khuấy dung dịch của metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII) (1,00 g, 2,65 mmol) trong HCl (6,63 ml, 26,5 mmol, 4 M trong dioxan) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 84% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (694 mg) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,9

Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H).

Tổng hợp metyl 4-clo-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat (N-XXXV)

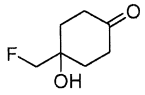


(N-XXXV)

Dưới Ar bổ sung pyridinium p-toluensulfonat (11,52 g g, 45,8 mmol) vào dung dịch của metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI) (7,65 g, 22,9 mmol) trong EtOH (150 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (200 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 76% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,91 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (q, J = 5,3 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 250,3 $[M-H]^-$, t_R = 0,77 phút

Các hợp chất trung gian đối với sự amin hóa khử bằng amin bậc một:

Tổng hợp 4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexan-1-on (S-I)



(S-I)

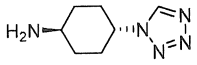
Bước 1: 8-(Flometyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (S-I-a)

Bổ sung TBAF (294 ml, 294 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của 1,7,10-trioxadispiro[2.2.4^6.2^3]dodecan (CAS 83365-44-0) (5,00 g, 29,40 mmol) trong toluen (200 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tái hòa tan trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,00 g), mà được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,59 (s, 1H), 4,12 (d, J = 48 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 1,76 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 6H).

Bước 2: 4-(Flometyl)-4-hydroxyxyclohexan-1-on (S-I)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung p-TsOH (0,815 g, 4,73 mmol) vào dung dịch có khuấy của 8-(flometyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (S-I-a.) (3,00 g, 15,78 mmol) trong axeton/H_2O (2:1, 18 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tái hòa tan trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,30 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 5,05 (s, 1H), 4,25 (d, J = 47,8 Hz, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 2,12 – 2,07 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H).

Tổng hợp trans-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexanamin (S-II)



(S-II)

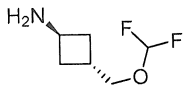
Bước 1: Benzyl (trans-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexyl)carbamat (S-II-a)

Dưới khí nitơ, khuấy huyền phù của benzyl (trans-4-aminoxyclohexyl)carbamat (1500 mg, 5,27 mmol), trietyl orthoformat (25 ml, 5,27 mmol), Et3N (0,77 ml, 5,53 mmol) và axit axetic (1,96 ml, 34,2 mmol) trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 100°C. Bổ sung từng giọt natri azit (1,54 g, 23,7 mmol) ở nhiệt độ 50°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc sau đó là nghiền nhỏ trong Et_2O/Pentan (1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1050 mg). UPLC-MS 1: m/z 302,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 phút.

Bước 2: Trans-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexanamin (S-II)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung paladi (0,1 g, 10% trên cacbon hoạt tính) vào dung dịch của benzyl (trans-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexyl)carbamat (S-II-a) (1 g, 3,32 mmol) trong MeOH (5 ml). Hút chân không bình thót cổ và súc rửa bằng hydro. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bánh lọc bằng MeOH. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (540 mg). UPLC-MS 1: m/z 168,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,18 phút.

Tổng hợp trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutanamin (S-III)



(S-III)

Bước 1: Tert-butyl (trans-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)carbamat (S-III-a)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (1,16 ml, 2,323 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của axit trans-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclobutancarboxylic (500 mg, 2,32 mmol) trong THF (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm dưới Ar. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl, sau đó chiết bằng TBME. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg) dưới dạng bột không màu. MS: m/z 202,2.

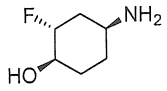
Bước 2: Tert-butyl (trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutyl)carbamat (S-III-b)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (0,077 ml, 0,745 mmol) vào huyền phù của tert-butyl (trans-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)carbamat (S-III-a) (100 mg, 0,497 mmol) và CuI (47,3 mg, 0,248 mmol) trong ACN (2,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 mg) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,21 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Bước 3: Trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutanamin (S-III)

Ở nhiệt độ phòng HCl (2,5 ml, 9,85 mmol, 4M trong dioxan) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl (trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutyl)carbamat (S-III-b) (165 mg, 0,66 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng TBME. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg).

Tổng hợp (1R,2R,4S)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-IV)



(S-IV)

Bước 1: Benzyl (1S,3S,6R)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a1) và benzyl (1R,3R,6S)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a2)

Đưa chất triệt quang benzyl (1S*,3S*,6R*)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (13,84 g) (Tetrahedron 2005, *61*, 1207) đi tách bất đối xứng (ChiralPak AY, 50×250 mm I.D., 10 µm. hexan/IPA 80:20, 35°C, tốc độ dòng chảy: 30 ml/phút) để thu được hai đồng phân đối ảnh benzyl (1S,3S,6R)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a1) và benzyl (1R,3R,6S)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a2) lần lượt có lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%.

Benzyl (1S,3S,6R)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a1) (6,03 g): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AY-H 150x4,6 mm I.D., 5µm, hexan/IPA 7:3, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 5,88 phút; UPLC-MS 1: m/z 248,1$[M+H]^+$, t_R = 0,90 phút.

Benzyl (1R,3R,6S)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a2) (6,20 g): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AY-H 150x4,6 mm I.D., 5µm, hexan/IPA 7:3, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 9,08 phút; UPLC-MS 1: m/z 248,1$[M+H]^+$, t_R = 0,90 phút.

Bước 2: Benzyl ((1S,3R,4R)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)carbamat (S-IV-b)

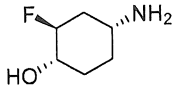
Ở nhiệt độ phòng bổ sung trietylamin trihydroflorua (1,65 ml, 10,1 mmol) vào benzyl (1S,3S,6R)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a1) (500 mg, 2,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng SFC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (364 mg) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 268,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 phút.

Bước 3: (1R,2R,4S)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-IV)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung paladi (71,7 mg, 0,07 mmol, 10% trên cacbon hoạt tính) vào dung dịch của benzyl ((1S,3R,4R)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)carbamat (S-IV-b1) (360 mg, 1,35 mmol) trong EtOH (19 ml). Hút chân không bình thót cổ và súc rửa bằng hydro. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Lọc chất rắn ra và rửa bánh lọc bằng EtOH. Cô dịch lọc dưới chân không để thu được sản phẩm mong muốn

(190 mg). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 4,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,93 – 1,52 (m, 6H), 1,48 – 1,35 (m, 2H).

Tổng hợp (1S,2S,4R)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-V)

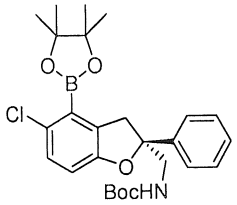


(S-V)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp điều chế (1R,2R,4S)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-IV) từ benzyl (1R,3R,6S)-7-oxabixyclo[4.1.0]heptan-3-ylcarbamat (S-IV-a2), ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 5,09 – 4,90 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 3,70 – 3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,77 – 1,52 (m, 5H), 1,48 – 1,30 (m, 2H).

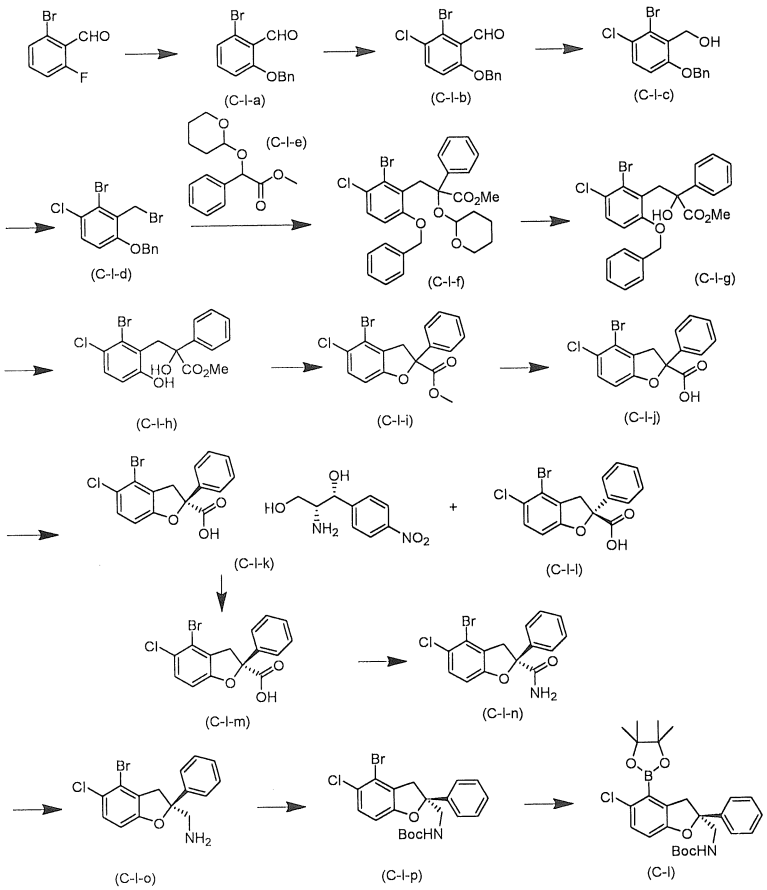
Hợp chất trung gian đối với phản ứng ghép nối chéo Suzuki:

Tổng hợp tert-butyl (S)-((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I):



(C-I)

Sơ đồ phản ứng C-I:



Bước 1: 2-(Benzyloxy)-6-bromobenzaldehyt (C-I-a)

Cho dung dịch của 2-brom-6-flobenzaldehyt (CAS 360575-28-6) (1500 g, 7,39 mol) trong DMF (11,25 l), rượu benzyl (1042 g, 9,64 mol), và Cs_2CO_3 (4840 g, 14,81 mol) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Khuấy dung dịch thu được qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng bằng bể nước và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng EtOAc và kết hợp các lớp hữu cơ. Rửa hỗn hợp thu được bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc 40:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2150 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,31 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,28, (m, 3H), 5,25 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 291,2/293,1 $[M+H]^+$

Bước 2: 6-(Benzyloxy)-2-brom-3-clobenzaldehyt (C-I-b)

Cho dung dịch của 2-(benzyloxy)-6-bromobenzaldehyt (C-I-a) (1004 g, 3,45 mol) trong ACN (10 l), p-TsOH (658 g, 3,46 mol), và N-closucxinimit (598 g, 4,5 mol) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Khuấy dung dịch thu được qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng

bằng cách bổ sung nước/nước đá. Thu gom chất rắn bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng nước và PE để thu được sản phẩm mong muốn (1786 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,23 (m, 6H), 5,26 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 325,0 $[M+H]^+$

Bước 3: (6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl)metanol (C-I-c)

Cho dung dịch của 6-(benzyloxy)-2-brom-3-clobenzaldehyt (C-I-b) (893 g, 2,74 mol) trong THF (8 l) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Bổ sung $NaBH_4$ (105 g, 2,78 mol) trong một vài mẻ ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Lặp lại phản ứng này một lần. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung axeton. Pha loãng dung dịch này bằng nước. Chiết dung dịch thu được bằng EtOAc và kết hợp các lớp hữu cơ. Rửa hỗn hợp này bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc 20:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1496 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,50 (dd, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,67 (d, 2H). UPLC-MS 1: m/z 324,7 $[M-H]^-$

Bước 4: 1-(Benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-clobenzen (C-I-d)

Cho dung dịch của [6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl]metanol (C-I-c) (1469 g, 4,48 mol) trong DCM (12 l) và tetrabromometan (2217 g, 6,69 mol) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Sau đó, bổ sung từng giọt có khuấy dung dịch của triphenylphosphin (1770 g, 6,75 mol) trong DCM (3 l) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch thu được qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc 10:1) để thu được sản phẩm mong muốn (1201 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

Bước 5: Metyl 3-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl)-2-phenyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoat (C-I-f)

Cho dung dịch của (C-I-e) (CAS 33973-12-5, thu được từ metyl mandelat và dihydropyran theo Du, Wu; Hagmann, William K.; He, Shuwen; Lai, Zhong; Shah, Shrenik K.; Truong, Quang T. PCT Int. Appl. (2010), WO 2010083136 A1) (774 g, 3,09 mol) trong THF (9 l) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung từng giọt LDA (1934 ml, 2 M trong THF) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung từng giọt dung dịch của 1-(benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-clobenzen (C-I-d) (1201 g, 3,08 mol) trong THF (3 l). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 3 giờ nữa. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước ở nhiệt độ -10°C. Chiết dung dịch thu được bằng EtOAc, Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1870 g) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC-MS 1: m/z 557,2/559,2 $[M-H]^-$.

Bước 6: Metyl 3-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl)-2-hydroxy-2-phenyl-propanoat (C-I-g)

Cho dung dịch của metyl 3-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl)-2-phenyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoat (C-I-f) (935 g, 1,67 mol) trong ACN (9 l) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Sau đó bổ sung từng giọt hydro clorua (6 l, 2 N) ở nhiệt độ phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bánh lọc bằng nước và PE/EtOAc (8:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1100 g) dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 - 7,18 (m, 11H), 6,95 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 - 4,84 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,46 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 475,1 $[M+H]^+$.

Bước 7: Metyl 3-(2-brom-3-clo-6-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-I-h)

Cho dung dịch của metyl 3-[6-(benzyloxy)-2-brom-3-clophenyl]-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-I-g) (100 g, 210,2 mmol) trong MeOH/THF (5:1) (2 l) và Raney-Ni (30 g) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 3 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Hút chân không bình thót cổ và súc rửa ba lần bằng nitơ, sau đó là súc rửa bằng hydro. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Lặp lại phản

ứng này mười lần. Lọc chất rắn ra và rửa bánh lọc bằng MeOH. Cô dịch lọc dưới chân không để thu được sản phẩm mong muốn (930 g) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 383,1/385,1 $[M-H]^-$.

Bước 8: Metyl 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-I-i)

Cho dung dịch của metyl 3-(2-brom-3-clo-6-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-I-h) (930 g, 2,41 mol) trong THF (9 l) và triphenylphosphin (761 g, 2,90 mol) vào trong bình thót cổ đáy tròn 4 cổ dung tích 20 l, được sục và được duy trì với khí nitơ trơ. Sau đó, bổ sung từng giọt DIAD (587 g, 2,91 mol) ở nhiệt độ 0°C. Tiếp tục khuấy dung dịch phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng dung dịch này bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien từ 0% đến 5% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (582 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,55-7,58 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 365,1/367,0 $[M-H]^-$.

Bước 9: Axit 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-j)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung NaOH (3,5 l, 2 N) vào dung dịch của metyl 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-I-i) (520g, 1,414 mol) trong MeOH/THF (1:1, 6 l). Khuấy dung dịch trong này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được phân chia giữa DCM (4 l) và nước (2 l). Điều chỉnh pha nước đến độ pH 2 bằng HCl 2 N và chiết bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (474 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,55 (d, 1H). UPLC-MS 1: m/z 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,09 phút

Bước 10: (1*R*,2*R*)-2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (*S*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-I-k) và axit (*R*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic (C-I-l)

Tạo huyền phù axit 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-j) (470 g, 1,33 mol) và (1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Aldrich Nr:

A7,070-4) (282 g, 1,33 mol) trong MeOH (5,310 l) và gia nhiệt lên 80°C. Sau 30 phút để cho dung dịch trong này từ từ nguội xuống nhiệt độ phòng. Khuấy huyền phù màu trắng thu được ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng dịch cái (500 ml) và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C để thu được muối (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-I-k) (340 g) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%. UPLC-MS 1: m/z 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,10 phút và 213,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,33 phút. HPLC bất đối xứng: (Chiralpak AD-H, heptan/EtOH/MeOH 90/6/4 + TFA 0,05%, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) t_R = 13,00 phút. Đồng phân đối ảnh đối ngược axit (*R*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-l) vẫn ở trong dịch cái. HPLC bất đối xứng: (Chiralpak AD-H, heptan/EtOH/MeOH 90/6/4 + TFA 0,05%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 10,03 phút.

Bước 11: Axit (*S*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-m)

Tạo huyền phù (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (*S*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-I-k) (340 g, 601 mmol) trong EtOAc (4,5 l) và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng. Bổ sung HCl 2 N (750 ml) và nước. Các lớp được tách ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (202 g). UPLC-MS 1: m/z 351,1/353,1 $[M-H]^-$, t_R =1,10 phút. Cấu hình tuyệt đối (S) được xác định bằng cấu trúc tinh thể tia x.

Bước 12: (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-I-n)

Làm lạnh dung dịch của axit (*S*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-m) (180 g, 499 mmol) trong DCM (2 l) xuống 0°C. Xử lý dung dịch trong màu vàng bằng DMF (1 ml). Bổ sung oxalylclorua (56,2 ml, 655 mmol) qua phễu nhỏ giọt trong khoảng thời gian 10 phút. Để cho hỗn hợp thu được ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 4,5 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung dung dịch này vào dung dịch amoniac trong nước 25% qua phễu nhỏ giọt trong vòng 45 phút. Để cho hỗn hợp phản ứng dạng sữa thu được ấm lên đến nhiệt độ phòng có khuấy. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (168 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m,

3H), 7,48 - 7,28 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,42 (d, 1H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/353,9 $[M+H]^+$, t_R =1,15 phút

Bước 13: (*S*)-(4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-I-o)

Hòa tan (*S*)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-I-n) (163 g, 462 mmol) trong THF (2,6 l) ở nhiệt độ phòng. Bổ sung phức hợp boran dimetyl sulfua (925 ml, 1849 mmol, 2 M trong THF) qua phễu nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng trong vòng 45 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 60 phút nữa và sau đó gia nhiệt để hồi lưu nhẹ nhàng trong thời gian 3 giờ. Để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Bổ sung MeOH từng giọt cùng với làm nguội trong thời gian 60 phút và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút nữa. Sau đó, bổ sung từng giọt HCl 1 N sau đó là khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3,5 giờ nữa. Cuối cùng, bổ sung cẩn thận NaOH 1 N, sau đó là dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và các lớp được phân tách. Chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (154 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 - 7,19 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 338,0/340,0 $[M+H]^+$, t_R =0,83 phút

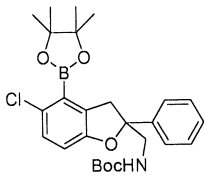
Bước 14: (S)-tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I-p)

Hòa tan (*S*)-(4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-I-o) (133 g, 255 mmol) trong DCM (1,2 l). Làm lạnh dung dịch này xuống 0°C và bổ sung dung dịch của Boc_2O (58,5 g, 268 mmol) trong DCM (200 ml) qua phễu nhỏ giọt trong vòng 25 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ nữa trước khi cô nó đến khoảng 300 ml và pha loãng bằng EtOAc. Chiết lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (113 g) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 - 7,26 (m, 6H), 7,12 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,58 - 3,31 (m, 2H), 3,23 (d, 1H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 436,0/438,2 $[M-H]^-$, t_R =1,45 phút

Bước 15: (*S*)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I)

Hòa tan (*S*)-tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I-p) (29 g, 66 mmol), bis(pinacolato)dibo (25g, 99 mmol) và KOAc (19,5g, 198 mmol) trong toluen (116 ml) dưới Ar. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trước khi bổ sung $PdCl_2(dppf)*CH_2Cl_2$ (5,4 g, 6,6 mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, lọc qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,1 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 3,61 - 3,30 (m, 2H), 3,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 21H). UPLC-MS 1: m/z 486,2 $[M+H]^+$, t_R =1,49 phút

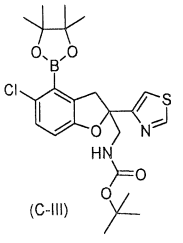
Tổng hợp tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-II):



(C-II)

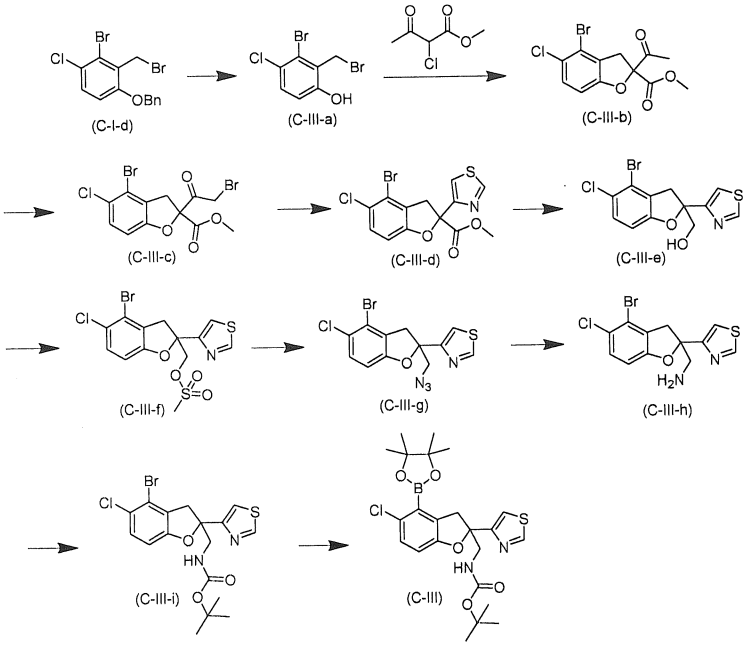
Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp điều chế tert-butyl (S)-((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,44 – 7,37 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,39 – 3,35 (m, 1H), 3,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 21H). UPLC-MS 1: m/z 486,2 $[M+H]^+$, t_R =1,52 phút

Tổng hợp tert-butyl ((5-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-III):



(C-III)

Sơ đồ phản ứng C-III:



Bước 1: 3-brom-2-(bromometyl)-4-clophenol (C-III-a)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung BBr_3 (56,3 ml, 56,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-clobenzen (C-I-d) (20 g, 51,2 mmol) trong DCM (200 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (20 ml) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,64 g) dưới dạng bột màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

Bước 2: Metyl 2-axetyl-4-brom-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-III-b)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung metyl este của axit 2-cloaxetoaxetic (4,06 ml, 33,3 mmol) và TEA (9,74 ml, 70 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-brom-2-(bromometyl)-4-clophenol (C-III-a) (10 g, 33,3 mmol) trong ACN (100 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,26 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: t_R = 1,17 phút.

Bước 3: Metyl 4-brom-2-(2-bromoaxetyl)-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat

(C-III-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung Br_2 (1,403 ml, 27,2 mmol) vào dung dịch của metyl 2-axetyl-4-brom-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-III-b) (8,26 g, 24,76 mmol) trong $CHCl_3$ (75 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 giờ trước khi pha loãng nó bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,26 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: t_R = 1,21.

Bước 4: Metyl 4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-III-d)

Dưới Ar bổ sung photpho pentasulfua (1,846 g, 8,31 mmol) vào dung dịch của metyl 4-brom-2-(2-bromoaxetyl)-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-III-c) (9,26 g, 22,45 mmol) và formamit (1,790 ml, 44,9 mmol) trong dioxan (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 100°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,98 g) dưới dạng bột màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 375,9 $[M+H]^+$, t_R = 1,14 phút.

Bước 5: (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-III-e)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần $LiBH_4$ (0,812 g, 37,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl 4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-III-d) (6,98 g, 18,6 mmol) trong hỗn hợp của THF (70 ml) và MeOH (3,0 ml, 74,5 mmol) dưới Ar. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 85% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,08 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 348,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 phút.

Bước 6: (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl metansulfonat (C-III-f)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần metansulfonic anhydrua (2,412 g, 13,85 mmol) và TEA (4,83 ml, 34,6 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-III-e) (2,40 g, 6,92 mmol) trong DCM (50 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 93% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,85 g). UPLC-MS 1: m/z 426,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 phút.

Bước 7: 4-(2-(Azidometyl)-4-brom-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)thiazol (C-III-g)

Dưới Ar bổ sung natri azit (2,181 g, 33,6 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl metansulfonat (C-III-f) (2,85 g, 6,71 mmol) trong DMF (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 130°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,90 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 373,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,28 phút.

Bước 8: (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-III-h)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần $NaBH_4$ (1,934 g, 51,1 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-(2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)thiazol (C-III-g) (1,9 g, 5,11 mmol) trong hỗn hợp của THF (40 ml) và MeOH (4,1 ml, 102 mmol) dưới Ar. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; DCM/MeOH; gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,30 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 347,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút.

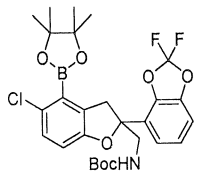
Bước 9: Tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-III-i)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (0,961 ml, 4,14 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-III-h) (1,3 g, 3,76 mmol) trong DCM (40 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,36 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 447,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,29 phút.

Bước 10: Tert-butyl ((5-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-III)

Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-III-i) (1,36 g, 3,05 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,55 g, 6,1 mmol), KOAc (0,898 g, 9,15 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,249 g, 0,305 mmol) trong DMSO (400 ml) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (1,02 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 493,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 phút.

Tổng hợp tert-butyl ((5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-IV):

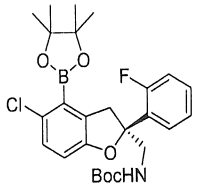


(C-IV)

Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp điều chế tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

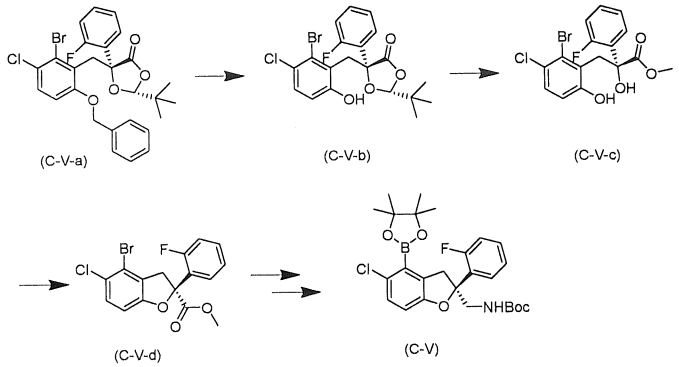
dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) từ 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) và 2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)axetonitril (được tổng hợp như sau: khử 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt thành rượu tương ứng sau đó là sự tạo thành của benzyl clorua và biến đổi thành nitril tương ứng) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. UPLC-MS 1: m/z 610,4 $[M+format]^-$, t_R =1,56 phút.

Tổng hợp tert-butyl (S)-((5-clo-2-(2-flophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-V):



(C-V)

Sơ đồ phản ứng C-V:



(C-V-a) (C-V-b) (C-V-c) (C-V-d) (C-V)

(2R,5R)-5-(6-(Benzyloxy)-2-brom-3-clobenzyl)-2-(tert-butyl)-5-(2-flophenyl)-1,3-dioxolan-4-on (C-V-a) được tổng hợp tương tự với C-XVII-c (tổng hợp hợp chất trung gian C-XVII bước 3) từ 1-(benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-clobenzen (C-I-d) và (2R,5R)-2-(tert-butyl)-5-(2-flophenyl)-1,3-dioxolan-4-on bằng cách sử dụng LDA thay vì NaH làm bazơ.

Bước 1: (2R,5R)-5-(2-brom-3-clo-6-hydroxybenzyl)-2-(tert-butyl)-5-(2-flophenyl)-1,3-dioxolan-4-on (C-V-b)

Bổ sung Ra-Ni (2,66 g, 31,1 mmol) vào dung dịch của (2R,5R)-5-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clobenzyl)-2-(tert-butyl)-5-(2-flophenyl)-1,3-dioxolan-4-on (C-V-a) (15,49 g, 28,3 mmol) trong MeOH (225 ml) và THF (45 ml) và khuấy dưới khí hydro trong thời gian 43 giờ. Lọc chất xúc tác ra và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silic dioxit, hexan/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,47 g). UPLC-MS 1: m/z 455,0/457,0 $[M-H]^-$, t_R =1,37 phút.

Bước 2: Metyl (R)-3-(2-brom-3-clo-6-hydroxyphenyl)-2-(2-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (C-V-c)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung natri metoxit (5,70 ml, 24,9 mmol, 25% trong MeOH) vào dung dịch của (2R,5R)-5-(2-brom-3-clo-6-hydroxybenzyl)-2-(tert-butyl)-5-(2-flophenyl)-1,3-dioxolan-4-on (C-V-b) (11,4 g, 24,9 mmol) trong MeOH (60 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,06 g). UPLC-MS 1: m/z 401,0/402,9 $[M-H]^-$, t_R =1,14 phút.

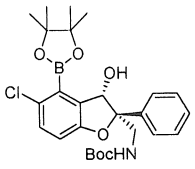
Bước 3: Metyl (S)-4-brom-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-V-d)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung PPh_3 (7,06 g, 26,9 mmol) sau đó là DIAD (5,23 ml, 26,9 mmol) vào dung dịch của metyl (R)-3-(2-brom-3-clo-6-hydroxyphenyl)-2-(2-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (C-V-c) (9,06 g,22,4 mmol) trong THF (215 ml). Tháo bể làm mát và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 22 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,76 g). UPLC-MS 1: m/z 383,0/385,0 $[M-H]^-$, t_R =1,37 phút.

(S)-((5-clo-2-(2-flophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-V):

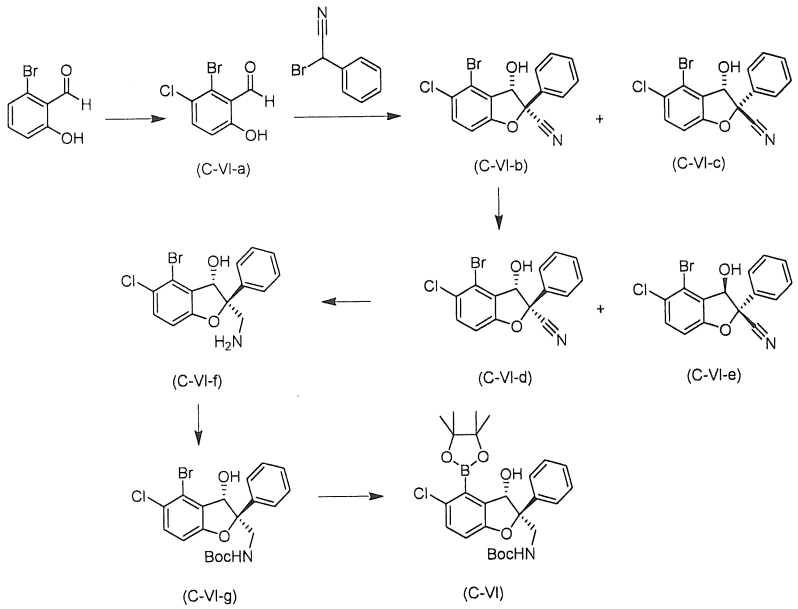
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ metyl (S)-4-brom-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-V-d) theo quy trình như được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian C-XXV. Boronat được tổng hợp trong bước cuối cùng như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-I. ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 1,34 – 1,19 (m, 12H), 1,15 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R =1,52 phút

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI):



(C-VI)

Sơ đồ phản ứng C-VI:



Bước 1: 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung sulfuryl clorua (101,2 g, 0,75 mol) vào dung dịch của 2-brom-6-hydroxybenzaldehyt (CAS 22532-61-2) (100 g, 0,5 mol) trong ACN (500 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và làm khô dưới HV để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200 g). UPLC-MS 1: m/z 232,9/234,9 $[M-H]^-$. t_R = 1,09 phút.

Bước 2: (*2S**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-b) và (*2R**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung DIPEA (8,34 ml, 47,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) (7,5 g, 31,9 mmol) và 2-brom-2-phenylaxetonitril (CAS 5798-79-8) (6,24 g, 31,9 mmol) trong DCM (159 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày để thu được dung dịch màu

nâu. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước, chiết hai lần bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Hộp tách pha) và cô. Các đồng phân không đối quang triệt quang có cấu hình cis và trans (*2S**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-b) (6,4 g) và (*2R**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-c) (1,1 g) được tách bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc).

(*2S**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-b): ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 6H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 [M-H]$^-$. t_R = 1,14 phút

(*2R**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-c):

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 5H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H);. UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 [M-H]$^-$, t_R = 1,14 phút

Bước 3: (2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-d) và (2*R*,3*R*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-e)

Chất triệt quang (*2S**,3*S**)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-b) (21,9 g) được phân tách bằng SFC bất đối xứng (Sepiatec Prep SFC 100 & Jasco Prep SFC, cột: Chiralpak OJ-H 5µm, 250x30 mm, 40°C, 3 ml/lần phun, 170 lần phun, CO_2/IPA 9:1, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút, thời gian chu kỳ: 15 phút) để thu được (2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-d) (9,35 g) và (2*R*,3*R*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-e) (9,30 g) lần lượt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

(2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-d):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak OJ-H 5µm 100x4,6 mm, CO_2/IPA 8:2, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 2,38 phút; UPLC-MS 1: m/z 394,1/396,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,14 phút.

(2*R*,3*R*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-e):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak OJ-H 5µm 100x4,6 mm, CO_2/IPA 8:2, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 1,82 phút; UPLC-MS 1: m/z 394,1/396,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,14 phút.

Cấu hình tuyệt đối (2R,3R) của hợp chất trung gian này được xác nhận bằng cấu trúc tinh thể tia x của (2R,3R)-2-(aminometyl)-5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol mà được tổng hợp từ (2*R*,3*R*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-e) bằng cách khử nitril thành amin (sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như trong bước 4 dưới đây) sau đó là ghép nối chéo Suzuki với axit phenylboronic.

Bước 4: (2*S*,3*S*)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-VI-f)

Bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (14,26 ml, 28,5 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch có khuấy của (2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-VI-d) (2 g, 5,70 mmol) trong THF (38 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH, sau đó là HCl 1 N. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục. UPLC-MS 1: m/z 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,72 phút.

Bước 5: Tert-butyl (((2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI-g)

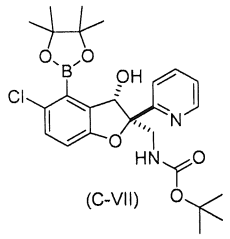
Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (1,067 ml, 4,59 mmol) và TEA (0,582 ml, 4,18 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2*S*,3*S*)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-VI-f) (2,31 g, 4,18 mmol) trong DCM (21 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế

sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,57 g). UPLC-MS 1: m/z 498,2/500,2 $[M+format]^-$. t_R = 1,28 phút.

Bước 6: Tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI)

Ở nhiệt độ 80°C bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,252 g, 0,308 mmol) vào huyền phù có khuấy của tert-butyl (((2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-V-g) (1,65 g, 3,1 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,02 g, 4,0 mmol) và kali axetat (0,908 g, 9,3 mmol) trong toluen (21 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng mạnh ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 17 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite, và cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, dung môi rửa giải xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,03 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,2, 7,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 14,3, 5,0 Hz, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 21H). UPLC MS 1: m/z 502,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,40 phút

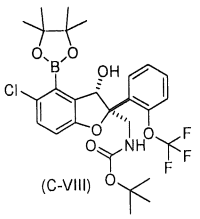
Tổng hợp tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VII):



(C-VII)

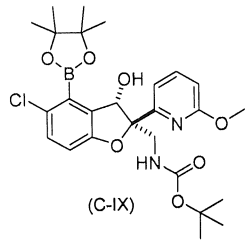
Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp điều chế tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI) từ 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) và 2-brom-2-(pyridin-2-yl)axetonitril (thu được bằng cách brom hóa 2-pyridyl axetonitril bằng NBS) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. UPLC-MS 1: m/z 503,2 $[M+H]^+$, t_R =1,28 phút.

Tổng hợp tert-butyl (((2S*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VIII):



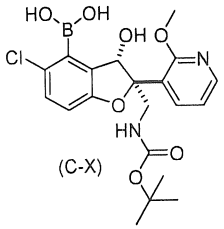
Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế tương tự với tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI) từ 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) và 2-brom-2-(2-(triflometoxy)phenyl)axetonitril (thu được bằng cách brom hóa 2-triflometoxy)phenylaxetonitril bằng Br_2) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. UPLC-MS 1: m/z 584,2 $[M-H]^-$, t_R =1,49 phút.

Tổng hợp tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-IX):



Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế tương tự với tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI) từ 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) và 2-brom-2-(6-metoxypyridin-2-yl)axetonitril (thu được bằng cách brom hóa 2-(6-metoxypyridin-2-yl)axetonitril bằng NBS) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M-H]^-$, t_R =1,36 phút.

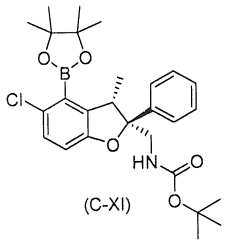
Tổng hợp axit ((2S*,3S*)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)boronic (C-X):



(C-X)

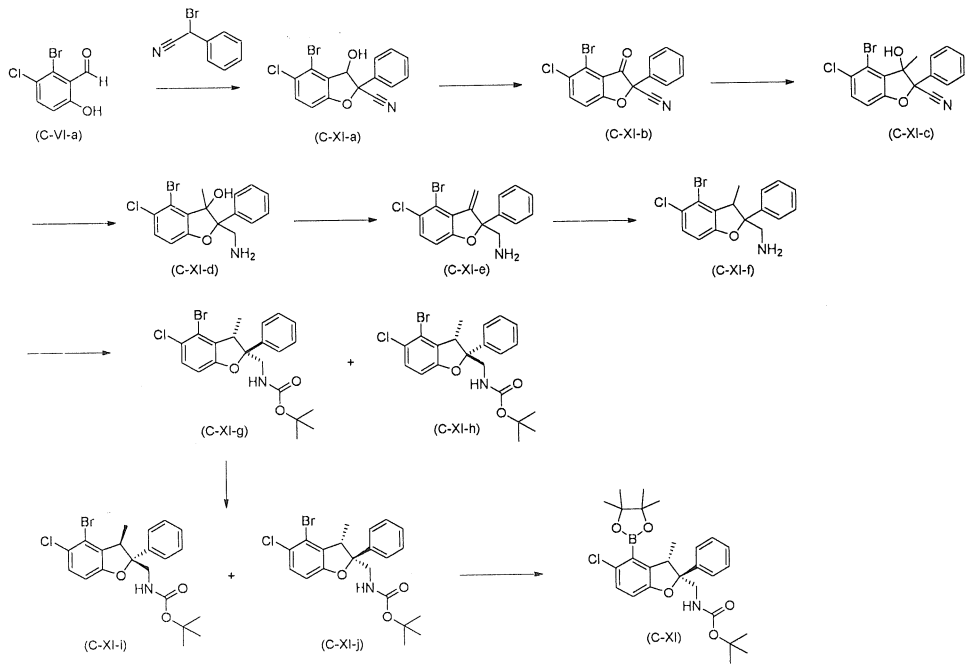
Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được điều chế tương tự với tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI) từ 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) và 2-brom-2-(2-metoxypyridin-3-yl)axetonitril (thu được bằng cách brom hóa 2-(2-metoxypyridin-3-yl)axetonitril bằng NBS) mà không phân giải đồng phân đối ảnh. Trong quá trình tinh chế cuối cùng nhóm pinacol giảm đi phần lớn để thu được axit boronic tương ứng chứa khoảng 30% của pinicol boronat. UPLC-MS 1: m/z 451,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,95 phút.

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI):



(C-XI)

Sơ đồ phản ứng C-XI:



Bước 1: 4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-a)

Bổ sung DIPEA (11,13 ml, 63,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-clo-6-hydroxybenzaldehyt (C-VI-a) (10 g, 42,5 mmol) và 2-brom-2-phenylaxetonitril (9,16 g, 46,7 mmol) trong ACN (100 ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng trong DCM/nước và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,39 g, bọt không màu) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 348,0/350,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,11 phút.

Bước 2: 4-brom-5-clo-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung periodinan Dess-Martin (27,6 g, 65,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-brom-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-a) (11,39 g, 32,5 mmol) trong DCM (200 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong hỗn hợp của DCM, dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và dung dịch natri thiosulfat 10% và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 20% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,86 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,12 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 5H).

Bước 3: 4-brom-5-clo-3-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-c)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung metylmagie bromua (15,58 ml, 46,7 mmol, 3 M trong Et_2O) vào dung dịch có khuấy của 4-brom-5-clo-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-b) (10,86 g, 31,2 mmol) trong THF (250 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -30°C bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, pha loãng trong EtOAc và dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit,

heptan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (10,15 g, bột không màu) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 362,0/364,0 $[M+H]^+$, t_R =1,21 phút và 1,22 phút.

Bước 4: 2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XI-d)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung phức hợp boran dimetyl sulfua (55,7 ml, 111 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của 4-brom-5-clo-3-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XI-c) (10,15 g, 27,8 mmol) trong THF (200 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 30 phút. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung 40 ml MeOH ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng trong DCM và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH); gradien: từ 0% đến 6% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,69 g, bột không màu) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 368,1/370,1 $[M+H]^+$, t_R =0,62 phút và 0,77 phút.

Bước 5: (4-brom-5-clo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XI-e)

Bổ sung TFA (20 ml, 260 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XI-d) (5,81 g, 15,76 mmol) trong DCM (60 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM và bổ sung từng giọt vào hỗn hợp có khuấy của dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và DCM ở nhiệt độ 0°C. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,18 g) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,50 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,36 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 349,9/352,0 $[M+H]^+$, t_R =0,83 phút

Bước 6: (4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XI-f)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung hydrazin hydrat (5,79 ml, 118 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-brom-5-clo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XI-e) (5,18 g, 14,76 mmol) trong EtOH (60 ml). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và tạo bong bóng O_2 vào trong dung dịch này trong thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu dưới khí O_2 trong thời gian 3 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng trong EtOAc/nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH); gradien: từ 0% đến 5% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,00 g, dầu màu vàng) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (tỉ lệ 12 : 1). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M+H]+, t_R =0,85 phút và 0,92 phút.

Bước 7: Tert-butyl (((2S*,3S*)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-g) và tert-butyl (((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-h)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung TEA (2,371 ml, 17,01 mmol) sau đó là Boc-anhydrua (2,37 ml, 10,21 mmol) vào dung dịch có khuấy của (4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XI-f) (3 g, 8,51 mmol) trong DCM (30 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM/nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng DCM, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được, sau khi nghiền nhỏ trong hexan:

(((2S*,3S*)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-g) (3,3 g, bột không màu): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,53 - 7,13 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R =1,43phút

Tinh chế lại dịch lọc bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 18% EtOAc) để thu được (((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-h) (230 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,54 - 7,23 (m, 6H), 6,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J =6,4 Hz,

1H), 3,67 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,69 (d, J=7,0 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R =1,46phút

Bước 8: Tert-butyl (((2R,3R)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-i) và tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-j)

Đưa chất triệt quang (((2S*,3S*)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI-g) (3,3 g, 7,3 mmol) vào HPLC điều chế bất đối xứng (Chiralpak lA 5 µm 2,5 x 25 cm, thể tích phun: 80 x 0,5 ml, pha động: heptan:EtOH 98:2, tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút, UV: 220 nm)) để thu được lần lượt các hợp chất nêu ở đề mục tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%:

Tert-butyl (((2R,3R)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl) carbamat (C-XI-i) (1,66 g, bột không màu): HPLC phân tích bất đối xứng (hệ thống HPLC Agilent 1200, thể tích phun: 10 µl, pha động: heptan:EtOH 97:3, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút, cột: Chiralpak lA 5 µm 4,6 x 250 mm, UV phát hiện: 220 nm) t_R =5,75 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,42- 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,63 - 6,38 (m, 1H) 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

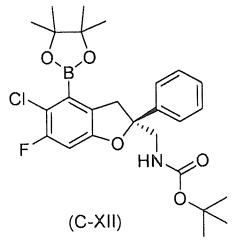
Tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl) carbamat (C-XI-j) (1,62 g, bột không màu): HPLC phân tích bất đối xứng (hệ thống HPLC Agilent 1200, thể tích phun: 10 µl, pha động: Hep:EtOH 97:3, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút, cột: Chiralpak lA 5 µm 4,6 x 250 mm, UV phát hiện: 220 nm) t_R =7,59 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H) 6,98 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Bước 9: Tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI)

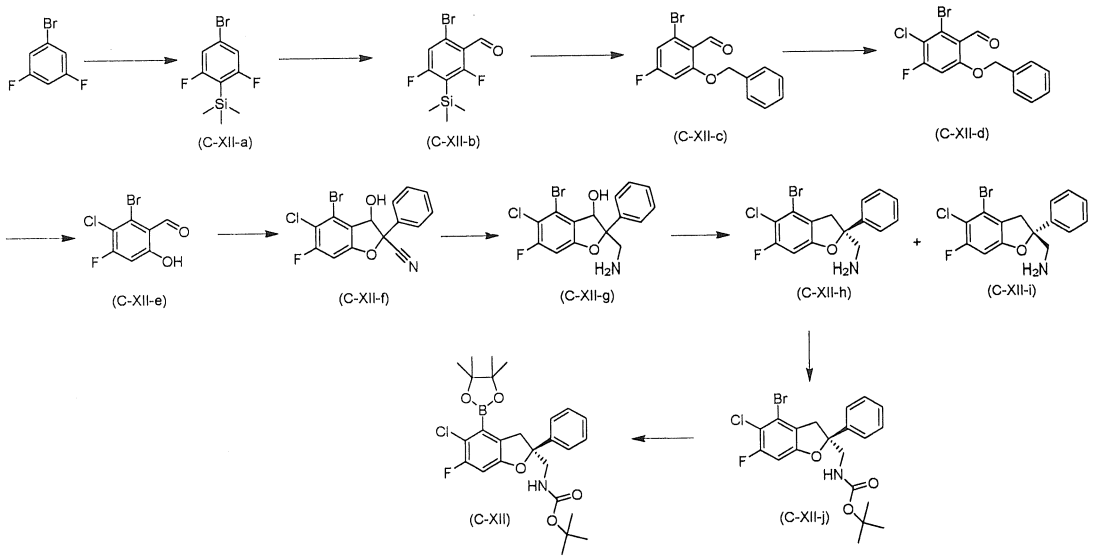
Khuấy huyền phù của tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl) carbamat (C-XI-j) (1,38 g, 3,05 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,16 g, 4,57 mmol), KOtBu (0,479 g, 4,27 mmol) và sản phẩm cộng

$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,249 g, 0,305 mmol) trong toluen (15 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Celite và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,42 – 6,39 (m, 1H), 3,77 - 3,72(m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 1,29 – 1,26 (m, 15H), 1,15 (s, 9H) . UPLC-MS 1: m/z 400,3 $[M\text{-Boc}+H]^+$, t_R=1,49 phút

Tổng hợp tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII):



Sơ đồ phản ứng C-XII:



Bước 1: (4-brom-2,6-diflophenyl)trimetylsilan (C-XII-a)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung từng giọt diisopropylamin (555 ml, 3,9 mol) vào dung dịch của n-butylliti (1560 ml, 3,9 mol, 2,5 M trong hexan) trong THF (3000 ml) trong vòng 10 phút. Sau 10 phút, bổ sung từng giọt 1-brom-3,5-diflobenzen (500 g, 2,6 mol) vào dung dịch LDA mới được điều chế. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ trước khi bổ sung từng giọt clotrimetylsilan (488 ml, 3,9 mol) ở nhiệt độ -78°C trong vòng 10 phút. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian

1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, chưng cất nguyên liệu thô thu được để thu được hợp chất nêu ở đề mục (470 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 282,4 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,53 phút. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 0.37 (s, 9 H).

Bước 2: 6-brom-2,4-diflo-3-(trimetylsilyl)benzaldehyt (C-XII-b)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung từng giọt diisopropylamin đã được chưng cất lại (186 ml, 1,13 mol) vào dung dịch của n-butylliti trong hexan (453 ml, 1,13 mol) trong THF (1000 ml) đã được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C trong vòng 10 phút và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch LDA mới được điều chế vào dung dịch của (4-brom-2,6-diflophenyl)trimetylsilan (C-XII-a) (200 g, 0,754 mol) trong THF (1000 ml) đã được làm lạnh xuống -78°C. Khuấy dung dịch màu vàng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung từng giọt DMF (104 ml, 1,36 mol) trong vòng 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng màu vàng thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung dung dịch axit axetic (188 ml) và nước (800 ml). Khuấy huyền phù màu vàng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ nữa. Hai pha được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục (176 g). UPLC-MS 1: m/z 293,0/295,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,25/1,38 phút. ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,35 (s, 9H).

Bước 3: 2-(Benzyloxy)-6-brom-4-flobenzaldehyt (C-XII-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung từng giọt dung dịch của natri benzyloxit (1020 ml, 1,02 mol mới được điều chế: 23,46 g Na trong 1020 ml rượu benzyl) vào dung dịch của 6-brom-2,4-diflo-3-(trimetylsilyl)benzaldehyt (C-XII-b) (300 g, 1,02 mol) trong rượu benzyl (500 ml) trong vòng 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng huyền phù thu được bằng EtOAc, sau đó chiết liên tiếp bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và nước muối. Chiết trở lại pha nước đã tách riêng bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90 g) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. UPLC-MS 1: m/z 309,0/311,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 phút. ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

10,24 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 5,27 (s, 2H).

Bước 4: 6-(Benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flobenzaldehyt (C-XII-d)

Bổ sung N-closucxinimit (134 g, 1010 mmol) và p-TsOH monohydrat (221 g, 1165 mmol) vào dung dịch của 2-(benzyloxy)-6-brom-4-flobenzaldehyt (C-XII-c) (240 g, 777 mmo) trong ACN (3000 ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy dung dịch màu vàng nhạt trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối. Chiết trở lại các pha nước kết hợp bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tạo huyền phù trong hỗn hợp của MTBE và PE (tỉ lệ 1:8). Lọc nguyên liệu đã kết tinh, rửa bằng PE và làm khô dưới HV ở nhiệt độ 50°C qua đêm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (186 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 342,8/344,8 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 phút. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.37 (s, 1 H), 7,43- 7,37 (m, 5 H), 6,91 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

Bước 5: 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e)

Bổ sung dung dịch của bo tribromua (960 ml, 960 mmol, 1 M trong DCM) trong vòng 5 phút vào huyền phù của 6-(benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flobenzaldehyt (C-XII-d) (300 g, 873 mmol) trong DCM (3 l), được đặt dưới nitơ và đã được làm lạnh xuống -78°C. Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,5 giờ. Dập tắt từ từ hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tái hòa tan nguyên liệu thô trong MeOH và lại cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 g) dưới dạng bột màu be. UPLC-MS 1: m/z 251,0/252,9 $[M-1]^-$, t_R = 1,12 phút. ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H).

Bước 6: 4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XII-f)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung 2-brom-2-phenylaxetonitril (196 g, 1 mol) sau đó là DIPEA (238 ml, 1,4 mol) vào dung dịch của 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e) (230 g, 910 mmol) trong DCM (4,5 l) và tiếp tục khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Để thực hiện phản ứng phụ pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa

bằng nước. Chiết lớp nước trở lại bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc sau đó DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (230 g). UPLC-MS 1: m/z 366,0/368,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,20 phút (cả hai đồng phân không đối quang đồng rửa giải).

Bước 7: 2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XII-g)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung dung dịch của phức hợp boran-metyl sulfua (1,6 l, 3,25 mol, 2 M trong THF) vào dung dịch của 4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XII-f) (240 g, 0,65 mol) trong THF (2,4 l). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ phòng và bổ sung từng giọt MeOH (5 l) cẩn thận trong vòng 3 phút. Sau 30 phút ở nhiệt độ phòng, bổ sung HCl 1 N và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Dập tắt dung dịch phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (175 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 372,1/374,1 $[M+1]+$, t_R = 0,65 phút và 0,78 phút.

Bước 8: (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-h) và (R)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-i)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung trietylsilan (930 ml, 5,8 mol) sau đó là bo triflorua dietyleteat (244 ml, 2 mol) vào dung dịch của 2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XII-g) (250 g, 671 mmol) trong DCM (3 l). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (bão hòa) và chiết bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH/NH_3 100:1:0,5) để thu được (4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin triệt quang (115 g). UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút.

Đưa chất triệt quang (4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin vào SFC bất đối xứng (ChiralPak IC, 300×50mm I.D., 10 µm. CO_2/IPA (amoniac 0,1%) 7:3, 40°C, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, 7 ml/lần phun, thời gian chu kỳ 7 phút) để thu được lần lượt hai đồng phân đối ảnh (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-h) và (R)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-i) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

(S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-h):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak IC 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) 8:2, tốc độ dòng chảy: 2,4 ml/phút) t_R = 5,64 phút; UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 16,2, 1,8 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H).

Cấu trúc tinh thể tia X của (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-h) dưới dạng muối besylat xác nhận cấu hình tuyệt đối (S):

(R)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin C-XII-i):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak IC 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) 8:2, tốc độ dòng chảy: 2,4 ml/phút) t_R = 6,55 phút; UPLC-MS 1: m/z 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút.

Bước 9: Tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII-j)

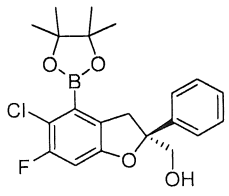
Bổ sung Boc_2O (46,27 g, 212,00 mmol, 48,71 ml) trong các phần vào dung dịch của (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XII-h) (72,00 g, 201,9 mmol) trong DCM (1500 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (102 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 458,1/460,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,48 phút. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,12

(d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 14,6, 6,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

Bước 10: Tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII)

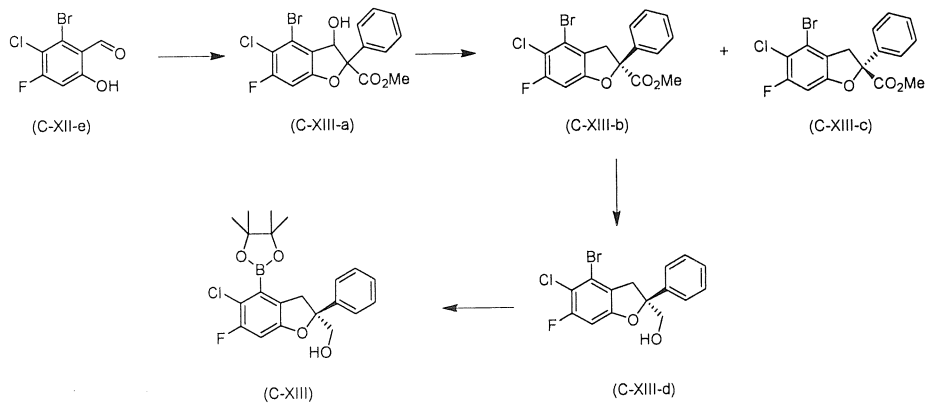
Ở nhiệt độ 100°C bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (3,58 g, 4,38 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII-j) (20 g, 43,8 mmol), bis(pinacolato)dibo (16,68 g, 65,7 mmol) và KOAc (12,89 g, 131 mmol) trong dioxan (100 ml) dưới Ar và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,1 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,38 (m, 4H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,17 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 14,7, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 14,5, 5,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: m/z 521,3/523,3 $[M+17]^+$, t_R = 1,52 phút

Tổng hợp (S)-(5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII):



(C-XIII)

Sơ đồ phản ứng C-XIII:



(C-XII-e) (C-XIII-a) (C-XIII-b) (C-XIII-c) (C-XIII-d) (C-XIII)

Bước 1: Metyl 4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-a)

Bổ sung metyl 2-brom-2-phenylaxetat (542 g, 2,37 mol) và DIEA (381,2 g, 2,96 mol) vào dung dịch của 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e) (500 g, 1,97 mol) trong ACN (2,3 l). Làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm bổ sung MTBE và rửa pha hữu cơ bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô dưới chân không. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (608 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,44 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,43-7,41 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,39-7,36 (m, 4H), 6,90-6,88 (d, 0,5H, J = 7,2 Hz), 6,10-6,08 (d, 0,4H, J = 8,8 Hz), 5,60-5,58 (d, 0,47H, J = 8,4 Hz), 5,42-5,41 (d, 0,52H, J =7,2 Hz), 3,72-3,64 (m,3H).

Bước 2: Metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-b) và metyl (R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-c)

Ở nhiệt độ 0°C và dưới khí N_2 bổ sung từng giọt Et_3SiH (878 g, 7,55 mol) và $BF_3.Et_2O$ (643 g, 3,06 mol) vào dung dịch của metyl 4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-a) (607 g, 1,51 mol) trong DCM (6 l). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ để điều chỉnh độ pH đến 8~9. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc) để thu được metyl-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat triệt quang (362 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, 2H, J= 6,9 Hz), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,19 (d, 1H, J=15,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,55 (d, 1H, J=16,2 Hz).

Đưa chất triệt quang metyl-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat vào SFC bất đối xứng (ChiralPak AD, 300×50mm I.D., 10 µm. CO_2/IPA 8:2, 38°C, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, 5 ml/lần phun, thời gian chu kỳ 3,7 phút) để thu được metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-b) và metyl (R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat

(C-XIII-c) lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh tinh khiết với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

Metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-b):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak AD 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 3,02 phút; UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R = 1,38 phút.

Metyl (R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-c):

SFC bất đối xứng: (Chiralpak AD 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 2,75 phút; UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R = 1,38 phút.

Bước 3: (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII-d)

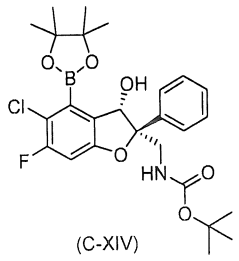
Dưới Ar bổ sung từng phần $LiBH_4$ (4,52 g, 207 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-b) (40 g, 104 mmol) trong hỗn hợp của THF (400 ml) và MeOH (17 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (39 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 401,2/403,2/405,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,24 phút.

Bước 4: (S)-(5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII)

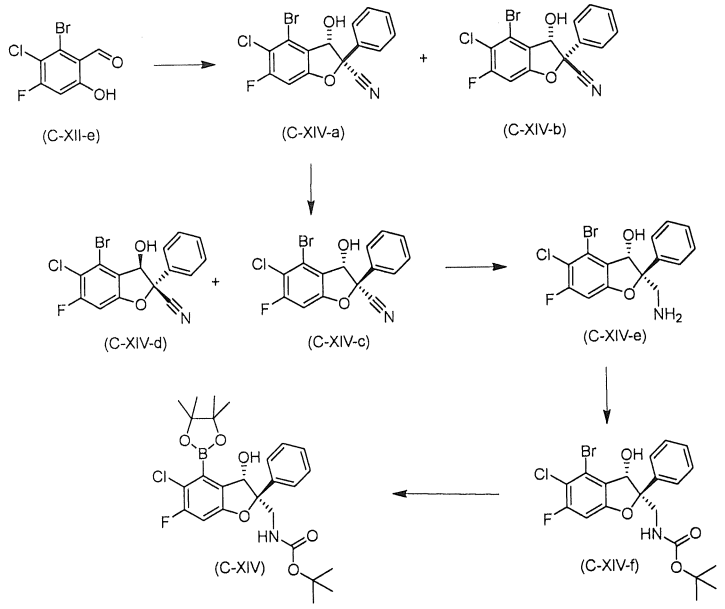
Khuấy huyền phù đã khử oxy của (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII-d) (18,50 g, 51,7 mmol), bis(pinacolato)dibo (19,71 g, 78 mmol), KOAc (15,23 g, 155 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (4,22 g, 5,17 mmol) trong dioxan (200 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 50%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (19,7 g) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,34 – 5,27 (m, 1H), 3,73 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,69 – 3,64 (m, 2H), 3,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 12H). UPLC-MS 1: m/z 449,1 [M+format]$^-$, t_R = 1,32 phút

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV):



Sơ đồ phản ứng C-XIV:



Bước 1: (2S*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-a) và (2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-b)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung 2-brom-2-phenylaxetonitril (648,5 g, 2,845 mol) và DIPEA (734,2 g, 5,69 mol) vào dung dịch của 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e) (500 g, 1,973 mol) trong diclometan (6 l). Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 21 giờ. Sau đó pha loãng dung dịch này bằng DCM và rửa bằng nước. Chiết lớp nước trở lại bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng

nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp cis/trans đồng phân không đối quang của 4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril. Các hợp chất nêu ở đề mục triệt quang có cấu hình cis và trans được phân tách bằng hai lần sắc ký nhanh liên tiếp (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 2% đến 20% EtOAc):

(2S*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-a):^{1}HNMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 – 7,48 (m, 7H), 5,27 (d,J = 7,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,0/414,0 $[M+format]^-$, t_R = 1,17 phút.

(2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-b):^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,0/414,0 $[M+format]^-$, t_R = 1,17 phút

Bước 2: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c) và (2R,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-d)

Đưa chất triệt quang (2S*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-a) (504 g, 1,37 mol) vào SFC bất đối xứng (ChiralPak AD, 300×50mm I.D., 10 µm. CO_2/IPA 8:2, 38°C, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, 6 ml/lần phun, thời gian chu kỳ 12 phút) để thu được (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XVI-c) (228 g) và (2R,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-d) (232 g) dưới dạng lần lượt các đồng phân đối ảnh tinh khiết với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

(2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AD 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 3,68 phút; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 – 7,44 (m, 7H), 5,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H); UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,0 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,20 phút

Cấu hình tuyệt đối (2S,3S) được xác nhận bằng cấu trúc tinh thể tia X:

(2R,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-d): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AD 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 4,18 phút; UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,20 phút.

Cấu hình tuyệt đối (2R,3R) được xác nhận bằng cấu trúc tinh thể tia X:

Bước 3: (2S,3S)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XIV-e)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (139 ml, 278 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c) (20,5 g, 55,6 mmol) trong THF (309 ml) và khuấy dung dịch màu vàng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 3,25 giờ. Dưới điều kiện làm lạnh bằng bể nước đá dập tắt hỗn hợp phản ứng rất từ từ bằng MeOH (100 ml) và khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó bổ sung HCl 1N (200 ml) và tiếp tục khuấy qua đêm. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút.

Bước 4: tert-Butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV-f)

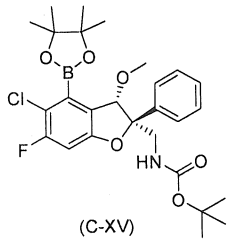
Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (15,03 ml, 64,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XIV-e) (21,93 g, 58,9 mmol) trong DCM (294 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 26 giờ trước khi bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ cho phản ứng phụ. Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,2 g). UPLC-MS 1: m/z 516,2/518,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,30 phút.

Bước 5: tert-Butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV)

Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (2,5 g, 3,01 mmol) ở nhiệt độ 80°C vào huyền phù có khuấy của tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-

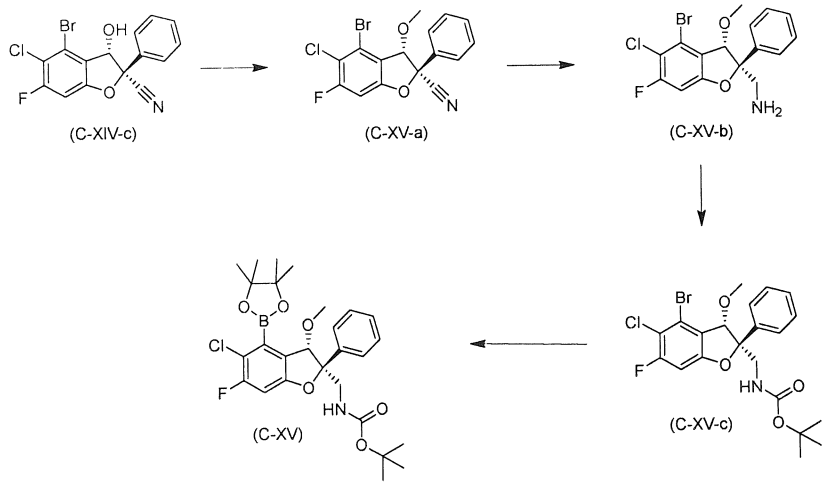
2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV-f) (16,2 g, 30,1 mmol), bis(pinacolato)dibo (11,5 g, 45,2 mmol) và kali axetat (8,9 g, 90 mmol) trong 1,4-dioxan (75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 28 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng lọc hỗn hợp này qua Celite mà được súc rửa cẩn thận bằng toluen. Cô dịch lọc thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (8,2 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H). 6,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J= 14,6, 5,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 518,3 $[M-H]^-$, t_R = 1,43 phút

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XV):



(C-XV)

Sơ đồ phản ứng C-XV:



Bước 1: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XV-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từ từ NaH (0,206 g, 8,14 mmol, 95%) vào dung dịch của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-

c) (2,0 g, 5,43 mmol) trong THF (20 ml) và DMF (5 ml). Sau 1 giờ, bổ sung từ từ metyl iodua (1,02 ml, 16,3 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan và cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,35 g). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R =,1,34 phút

Bước 2: ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XV-b)

Bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (14,5 ml, 29,0 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XV-a) (2,22 g, 5,8 mmol) trong THF (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, bổ sung cẩn thận MeOH và HCl 1 N và khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết kết hợp ($MgSO_4$) và cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,27 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 386,1 $[M+H]^+$, t_R =,0,85 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XV-c)

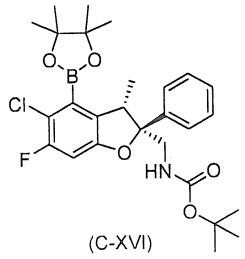
Khuấy dung dịch của ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XV-b) (615 mg, 1,6 mmol) và Boc-anhydrua (0,406 ml, 1,750 mmol) trong DCM (18 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết kết hợp ($MgSO_4$) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (766 mg, 1,6 mmol) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 530,3 $[M+format]^-$, t_R = 1,45 phút.

Bước 4: Tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XV)

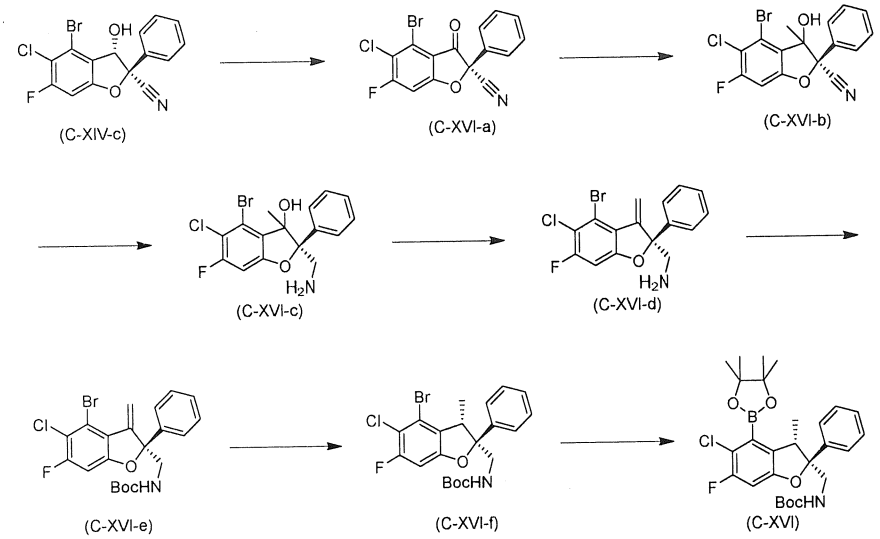
Khuấy dung dịch của tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XV-c) (1,20 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,88 g, 3,5 mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,201 g, 0,25 mmol) và KOtBu (0,415 g, 3,7 mmol) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 phút.

Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và lọc qua Celite. Rửa kỹ bánh lọc bằng toluen. Cô pha hữu cơ. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: EtOAc 0% đến 20%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (687 mg) dưới dạng bột màu hồng nhạt. UPLC-MS 1: m/z 578,4 $[M+format]^-$, t_R = 1,49 phút

Tổng hợp tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI):


(C-XVI)

Sơ Đồ Phản Ứng C-XVI:



Bước 1: (*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (1) (C-XVI-a)

Bổ sung periodinan Dess-Martin (16,57 g, 39,1 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c) (12 g, 32,6 mmol) trong DCM (200 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat 10% và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, dung môi rửa giải: DCM/EtOAc; gradien:

từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (11,79 g). UPLC-MS 1: m/z 363,9 $[M-H]^-$, t_R =,1,26 phút.

Bước 2: (2*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XVI-b)

Bổ sung metylmagie bromua (30,8 ml, 92 mmo, 3 M trong Et_2O) vào dung dịch có khuấy của (*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XVI-a) (24,17 g, 65,9 mmol) trong THF (500 ml) ở nhiệt độ -50°C và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến -30°C trong thời gian 1,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -30°C bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Rửa hỗn hợp này bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô trong DCM và lọc để thu được sản phẩm mong muốn. Phân lập thêm sản phẩm bằng cách cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 30% EtOAc). Kết hợp cả hai phần sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,53 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 380,0 $[M-H]^-$, t_R =,1,20 phút (đồng phân không đối quang đồng rửa giải).

Bước 3: (2*S*)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XVI-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung vào dung dịch có khuấy của (2*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XVI-b) (25,5 g, 66,6 mmol) trong THF (400 ml) phức hợp boran metyl sulfua (100 ml, 200 mmol, 2M trong THF) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH ở nhiệt độ 0°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi THF và MeOH dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô trong DCM và lọc để thu được sản phẩm mong muốn. Tinh chế dịch lọc đã được cô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 0% đến 10% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được thêm sản phẩm. Kết hợp cả hai phần sản phẩm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,7 g) dưới dạng hỗn

hợp của các đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 386,0 $[M+H]^+$, t_R =,0,64 phút và 0,78 phút.

Bước 4: (*R*)-(4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVI-d)

Bổ sung $BF_3.OEt_2$ (12,3 ml, 97 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2*S*)-2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XVI-c) (18,73 g, 48,4 mmol) trong DCM (200 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục. UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa; t_R = 0,84 phút.

Bước 5: (*R*)-tert-Butyl ((4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI-e)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung TEA (13,5 ml, 97 mmol) sau đó là Boc-anhydrua (16,9 ml, 72,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của (*R*)-(4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVI-d) (17,86 g, 48,4 mmol) trong DCM (250 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc. gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (20,17 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa; t_R = 1,46 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 - 7,22 (m, 6H), 6,97 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Bước 6: tert-Butyl (((2*S*,3*S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI-f)

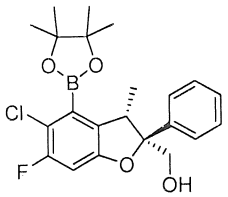
Bổ sung TEA (30 ml, 215 mmol) và 3-nitrobenzensulfonyl hydrazin (18,7 g, 86 mmol) vào dung dịch có khuấy của (*R*)-tert-butyl ((4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI-e) (20,17 g, 38,7 mmol) trong DCE (400 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Trong 72 giờ tiếp theo bổ sung thêm TEA (tổng cộng: 78 ml, 559 mmol) và 3-

nitrobenzensulfonyl hydrazin (tổng cộng: 48,6 g, 222 mmol) trong 3 phần đến khi phản ứng hoàn thành. Bổ sung nước và nước muối và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng DCM một lần nữa. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng hai lần sắc ký nhanh liên tiếp (silic dioxit, heptan/DCM, gradien: từ 0% đến 100% DCM) và (silic dioxit, heptan/EtOAC, gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (15,7 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 370,1/372,1 $[M+H\text{-}Boc]^+$, t_R = 1,46 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,11 (m, 6H), 6,56 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H). Chỉ một đồng phân không đối quang được phân lập và được gán là có hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ ra bằng cách so sánh phổ ^{1}H NMR của nó với phổ ^{1}H NMR của các hợp chất trung gian có liên quan về mặt cấu trúc C-XI-g và C-XI-h.

Bước 7: Tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI)

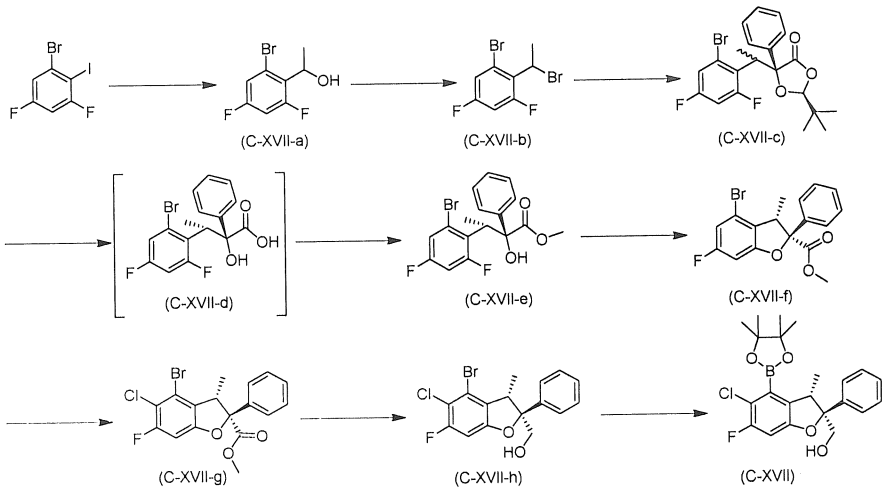
Khuấy huyền phù của tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI-f) (6,8 g, 14,44 mmol), bis(pinacolato)dibo (5,50 g, 21,7 mmol), KOtBu (2,269 g, 20,22 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,180 g, 1,444 mmol) trong toluen (72 ml) ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 6 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, dung môi rửa giải xyclohexan/EtOAc, gradien EtOAc từ 0% đến 20%) để thu được sản phẩm mong muốn (4,47 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,46 – 6,41 (m, 1H). 3,76 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 1,33 – 1,30 (m, 15H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 518,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 phút

Tổng hợp ((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII):



(C-XVII)

Sơ đồ phản ứng CXVII:



Bước 1: 1-(2-brom-4,6-diflophenyl)etan-1-ol (C-XVII-a)

Thực hiện hai phản ứng song song như sau. Bổ sung liti.clo(isopropyl)magieclorua (1,3 M, 1,89 mol, 1,45 l) từng giọt ở nhiệt độ -65°C dưới N_2 vào dung dịch có khuấy của 1-brom-3,5-diflo-2-iotbenzen (500 g, 1,57 mol) trong 2-metyltetrahydrofuran (5000 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -65°C trước khi bổ sung từng giọt axetaldehyt (138,15 g, 3,14 mol). Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -65°C trong thời gian 30 phút. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl sau đó là chiết bằng MTBE. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục triệt quang (800 g) dưới dạng dầu không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,43 (td, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=2,4, 9,2, 11,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Bước 2: 1-brom-2-(1-bromoetyl)-3,5-diflobenzen (C-XVII-b)

Thực hiện năm phản ứng song song như sau. Bổ sung CBr_4 (461,68 g, 1,39 mol) và PPh_3 (365,15 g, 1,39 mol) dưới N_2 vào dung dịch có khuấy của 1-(2-brom-4,6-diflophenyl)etan-1-ol (C-XVII-a) (220,0 g, 928,11 mmol) trong DCM (4000 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Kết hợp năm mẻ của sản phẩm thô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE) sau đó là chưng cất ở nhiệt độ 100°C để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,10 kg) dưới dạng chất triệt

quang. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,52 (td, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J=2,4, 9,2, 11,6 Hz, 1H), 5,71 - 5,52 (m, 1H), 2,03 (dd, J=2,0, 7,2 Hz, 3H).

Bước 3: (2S,5S)-5-(1-(2-brom-4,6-diflophenyl)etyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (C-XVII-c)

Thực hiện sáu phản ứng song song như sau. Bổ sung NaH (37,0 g, 925,2 mmol, 60% trong dầu khoáng) dưới N_2 vào huyền phù có khuấy của 1-brom-2-(1-bromoetyl)-3,5-diflobenzen (C-XVII-b) (185 g, 616,8 mmol) và (2S,5S)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (CAS 81036-97-7) (203,79 g, 925,2 mmol) trong DMF (2500 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Để thực hiện phản ứng phụ dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng MTBE. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien: từ 0% đến 5% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (810 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Metyl (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoat (C-XVII-e)

Thực hiện bốn phản ứng song song như sau. Bổ sung natri metanolat (331,23 g, 708 ml, 1,84 mol, 30% trong MeOH) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của (2S,5S)-5-(1-(2-brom-4,6-diflophenyl)etyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (C-XVII-c) (202 g, 459,8 mmol) trong MeOH (2800 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Kết hợp bốn mẻ của sản phẩm thô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien: từ 0% đến 5% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (60 g) dưới dạng dầu không màu với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 82%: SFC bất đối xứng: Chiralcel OD-3, 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/etanol (DEA 0,05%), gradien: từ 95/5 đến 60/40 trong 5,5 phút và giữ ở nhiệt độ 60/40 trong thời gian 3 phút, sau đó 95/5 trong thời gian 1,5 phút; nhiệt độ cột 40°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, t_R = 1,94 phút; UPLC-MS 1: không thể ion hóa, t_R = 1,24 phút (đồng phân không đối

quang khác metyl (2S,3R)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoat: UPLC-MS 1: không thể ion hóa, t_R = 1,31 phút).

Ngoài ra, điều chỉnh độ pH của các lớp nước kết hợp đến pH=3~4 bằng HCl 1 N và chiết trở lại bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được sản phẩm phụ axit carboxylic thô axit (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoic (C-XVII-d) (460 g) dưới dạng bột không màu: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, J=1,6, 6,8 Hz, 3H). UPLC-MS 1: không thể ion hóa, t_R = 1,04 phút (đồng phân không đối quang khác axit (2S,3R)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoic: UPLC-MS 1: không thể ion hóa, t_R = 1,13 phút).

Khuấy huyền phù của axit (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoic (C-XVII-d) (460,0 g, 1,24 mol), CH_3I (209,4 g, 91,85 ml, 1,48 mol) và K_2CO_3 (256,9 g, 1,86 mol) trong axeton (4600 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit PE/EtOAc, gradien: từ 0% đến 2% EtOAc) để thu được lượng thêm của sản phẩm nêu ở đề mục (67 g, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 80%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 3H).

Bước 5: Metyl (2S,3S)-4-brom-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-f)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung NaH (7,65 g, 191,33 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của metyl (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoat (C-XVII-e) (67 g, 173,94 mmol) trong DMF (644 ml) dưới N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng MTBE. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong n-hexan và khuấy trong thời gian 30 phút. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và làm khô dưới HV để thu được hợp chất nêu ở đề mục (54

g) dưới dạng bột không màu với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 90%. SFC bất đối xứng: ChiralPak-AD-3, 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/etanol (DEA 0,05%), gradien: từ 95/5 đến 60/40 trong 5,5 phút và giữ ở nhiệt độ 60/40 trong thời gian 3 phút, sau đó 95/5 trong thời gian 1,5 phút; nhiệt độ cột 40°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, t_R = 1,71 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,92 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

Bước 6: Metyl (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-g)

Bổ sung N-closucxinimit (19,75 g, 147,87 mmol) và axit 4-metylbenzensulfonic hydrat (42,2 g, 221,80 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl (2S,3S)-4-brom-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-f) (54 g, 147,87 mmol) trong ACN (920 ml) dưới N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Thực hiện cùng điều kiện phản ứng trên mẻ thứ hai của metyl (2S,3S)-4-brom-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-f) (51g). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù sản phẩm thô thu được như vậy trong n-hexan và khuấy trong thời gian 30 phút. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và làm khô dưới HV để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (115 g) dưới dạng bột không màu với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 82%. SFC bất đối xứng: Chiralpak AD-3, 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%), gradien: từ 95/5 đến 60/40 trong 5,5 phút và giữ ở nhiệt độ 60/40 trong thời gian 3 phút, sau đó 95/5 trong thời gian 1,5 phút; nhiệt độ cột 40°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, t_R = 2,55 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,75 - 7,55 (m, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

Bước 7: ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII-h)

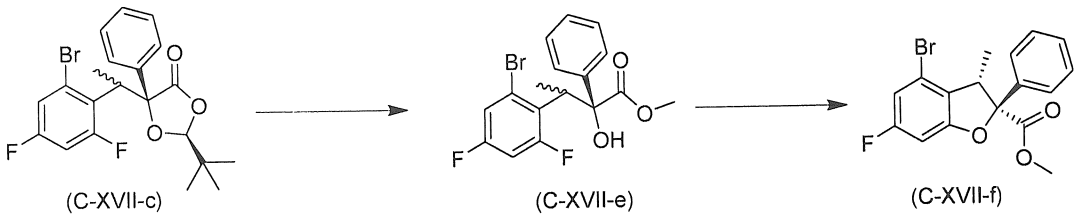
Thực hiện ba phản ứng song song như sau. Bổ sung từng phần $LiBH_4$ (5,01 g, 230,21 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl (2S,3S)-4-brom-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-g) (46,0 g, 115,1 mmol) trong hỗn hợp của

THF (620 ml) và MeOH (14,75 g, 18,63 ml, 460,4 mmol) dưới N_2. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 10°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong MeOH và tinh chế bằng SFC bất đối xứng (Xenluloza-2, 300mm x 50mm I.D., 10 µm, CO_2/EtOH (amoniac 0,1%); 7:3, 38°C, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, 2,5 ml/lần phun, thời gian chu kỳ 2,5 phút) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (110 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 99% (SFC bất đối xứng: Lux Xenluloza-2, 150mm x 4,6mm I.D., 3 µm, CO_2/EtOH (DEA 0,05%), gradien: từ 95/5 đến 60/40 trong 5,5 phút và giữ ở nhiệt độ 60/40 trong thời gian 3 phút, sau đó 95/5 trong thời gian 1,5 phút; nhiệt độ cột 40°C; tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, t_R = 4,24 phút). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,08 (t, J=5,2 Hz, 1H), 3,95 (dq, J=5,8, 13,6 Hz, 2H), 3,56 (q, J=6,8 Hz, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Bước 8: ((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII)

Ở nhiệt độ 60°C bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (4,39 g, 5,38 mmol) vào huyền phù có khuấy của ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII-h) (20 g, 53,8 mmol), bis(pinacolato)dibo (20,50 g, 81 mmol) và kali hydroxit (6,04 g, 108 mmol) trong toluen (200 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trước khi lọc nó qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô thu được hai lần bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (16,7 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,7, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: m/z 463,3 [M+format]$^-$, t_R = 1,30 phút

Quy trình khác để biến đổi C-XVII-c thành C-XVII-f:



Bước 1: Metyl (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoat (C-XVII-e)

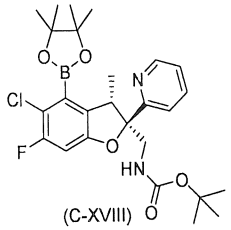
Thực hiện hai phản ứng song song như sau. Bổ sung natri metanolat (261 g, 1,45 mol, 30% trong MeOH) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của (2S,5S)-5-(1-(2-brom-4,6-diflophenyl)etyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (C-XVII-c) (425 g, 967 mmol) trong MeOH (4500 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và rót phần cặn vào dung dịch của NH_4Cl (200 g) và axit xitric (40 g) trong nước 2,5 l). Lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng nước muối (1 l), làm khô và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (800 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không có bất kỳ sự tinh chế thêm nào.

Bước 2: Metyl (2S,3S)-4-brom-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XVII-f)

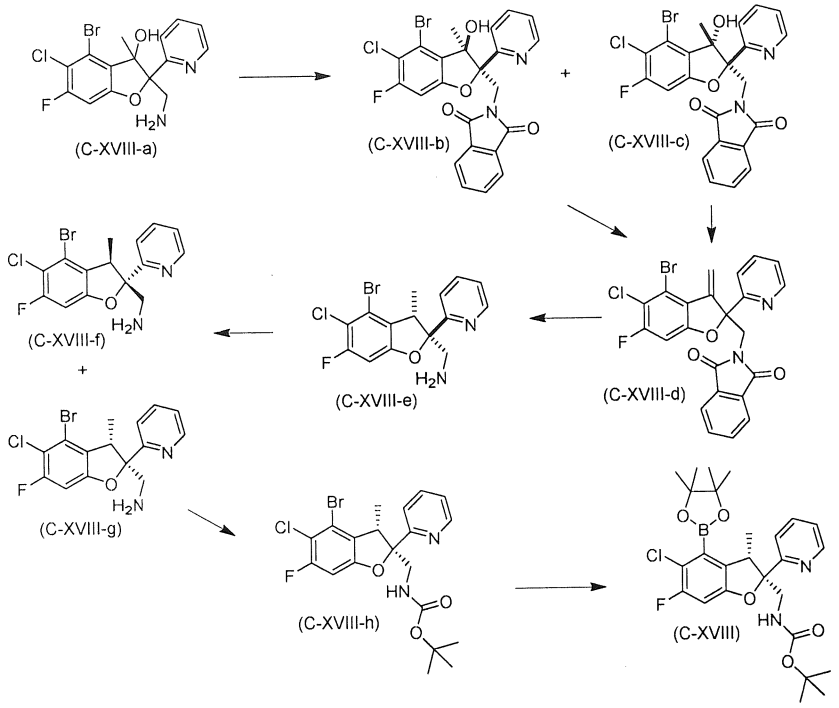
Thực hiện ba phản ứng song song như sau. Ở nhiệt độ 15°C bổ sung NaH (40,2 g, 1,00 mol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của metyl (2S,3S)-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-hydroxy-2-phenylbutanoat (C-XVII-e) (430 g, 1,12 mol) trong NMP (2,6 l) dưới N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 15 phút. Rót hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch bão hòa của NH_4Cl (5 l) và chiết ba lần bằng TBME (2 l) trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết ba lần bằng MTBE (2 l). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (3 l), làm khô, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc, gradien: từ 2% đến 20% EtOAc) để thu được chất rắn màu vàng (360 g). Tái kết tinh chất rắn này từ PE/etyl axetat (1,8 l, gia nhiệt lên 70°C có khuấy để hòa tan tất cả chất rắn và để cho nguội xuống 10°C, thu gom chất rắn bằng cách lọc). Sản phẩm nêu ở đề mục (260 g) được phân lập dưới dạng chất rắn không màu với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%. SFC bất đối xứng: ChiralPak AD-3, 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/etanol (DEA 0,05%), gradien: từ 95/5 đến 60/40 trong 5,5 phút và giữ ở nhiệt độ 60/40 trong

thời gian 3 phút, sau đó 95/5 trong thời gian 1,5 phút; nhiệt độ cột 40°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, t_R = 1,72 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 3,92 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Hz, 3H). Ngoài ra, mẻ thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục (100 g) có độ tinh khiết bằng 70% được phân lập.

Tổng hợp tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVIII):



Sơ đồ phản ứng C-XVIII:



2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XVIII-a) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang được điều chế từ 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e) và 2-brom-2-(pyridin-2-yl)axetonitril theo quy trình được tóm tắt trong phong pháp tổng hợp hợp chất trung gian (C-XIV) và (C-XVI).

Bước 1: 2-(((2R*,3R*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-b) và 2-(((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-c)

Bổ sung phtalic anhydrua (2,84 g, 19,2 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của 2-(aminometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XVIII-a) (7,43 g, 17,4 mmol) trong toluen (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và EtOAc. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/EtOAc, gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột không màu:

2-(((2R*,3R*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-b) (1,44 g). UPLC-MS 1: m/z 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 phút.

2-(((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-c) (5,82 g): UPLC-MS 1: m/z 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,22 phút.

Bước 2: 2-((4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-d)

Khuấy dung dịch của 2-(((2R*,3R*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-b) (5,47 g, 6,8 mmol) và TFA (25 ml, 324 mmol) trong DCM (25 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/EtOAc, gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,15 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 499,0/501,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 phút. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (dt, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 5H), 7,48 - 7,41 (m, 2H),

7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H).

Lặp lại cùng phản ứng này với 2-(((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-c) (3,8 g, 7,3 mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,06 g). Làm dừng phản ứng sau 5 ngày và vẫn còn nguyên liệu bắt đầu chưa phản ứng.

Bước 3: ((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVIII-e)

Bổ sung TEA (2,81 ml, 20,19 mmol) sau đó là 3-nitrobenzensulfonyl hydrazin (4,38 g, 20,2 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của 2-((4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (C-XVIII-d) (5,2 g, 10,1 mmol) trong DCE (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 14 giờ. Bổ sung thêm TEA (1,4 ml, 10,1 mmol) và 3-nitrobenzensulfonyl hydrazin (2,2 g, 10,1 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 8 giờ. Bổ sung DCM và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan hợp chất trung gian thô trong EtOH (125 ml), bổ sung hydrazin hydrat (1,22 ml, 25,2 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, sau đó hấp thụ trong EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 0% đến 10% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,43 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 371,0/373,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dt, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (s, 2H).

Bước 4: ((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVIII-f) và ((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVIII-g)

Dưa ((2R*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin triệt quang (C-XVIII-e) (4,63 g, 12,46 mmol) vào SFC điều chế bất đối xứng (ChiralPak AD-H 250x30 mm I.D., 5µm, CO_2/IPA (+isopropylamin 1%) 3:1, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút, nhiệt độ cột 40°C) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh riêng rẽ ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%.

((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (2,47 g) (C-XVIII-f): SFC bất đối xứng (ChiralPak AD-H 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/IPA (+isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 3,06 phút

((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (2,32 g) (C-XVIII-g): SFC bất đối xứng (ChiralPak AD-H 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/IPA (+isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 4,05 phút

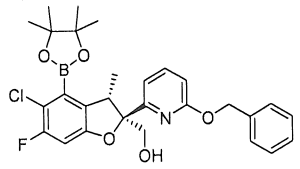
Bước 5: Tert-butyl (((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVIII-h)

Biến đổi ((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XVII-g) (2,25 g, 6,1 mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục (2,86 g) theo các điều kiện phản ứng tương tự như để tổng hợp hợp chất trung gian C-I-p (bước 14 của hợp chất trung gian C-I). UPLC-MS 1: m/z 471,2/473,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 phút.

Bước 6: Tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVIII)

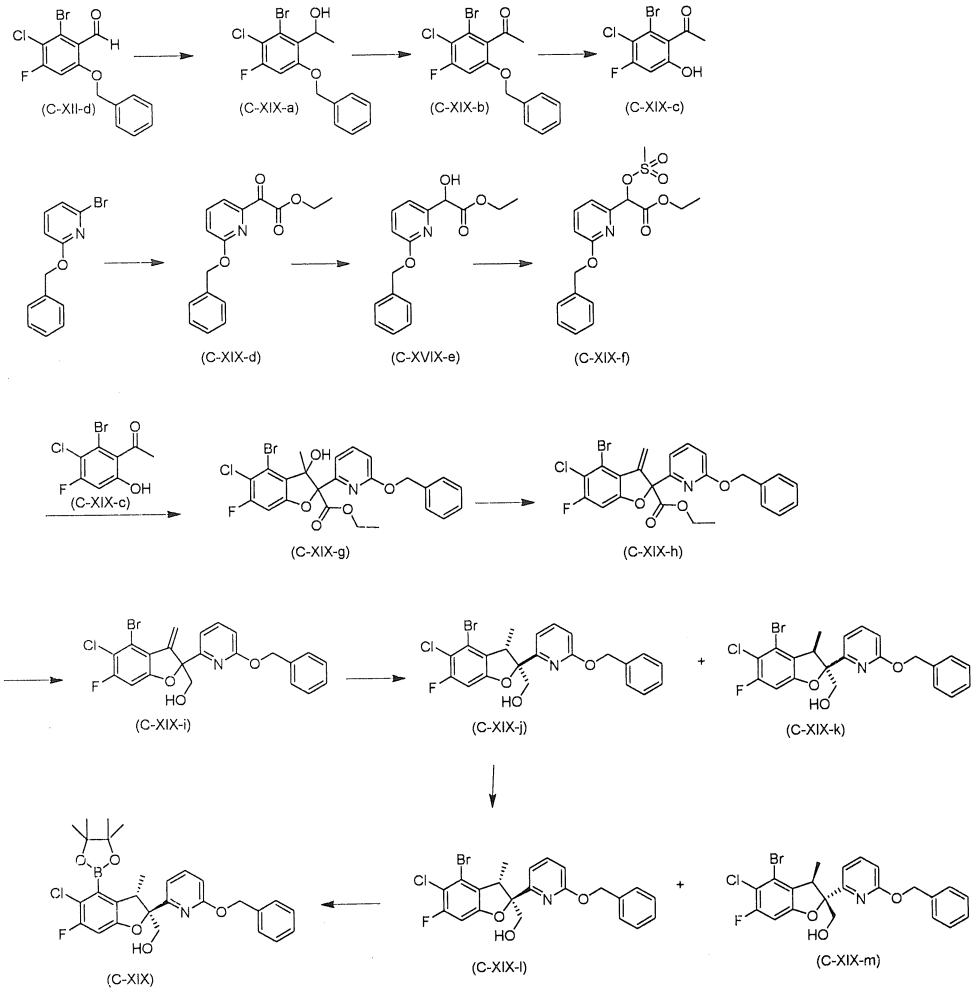
Biến đổi tert-butyl (((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVII-h) (2,88 g, 6,1 mmol) thành hợp chất nêu ở đề mục theo các điều kiện phản ứng tương tự như để tổng hợp hợp chất trung gian C-XVI (bước 7 của hợp chất trung gian C-XVI). UPLC-MS 1: m/z 519,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,48 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,39 – 3,22 (m, 1H), 1,33 – 1,12 (m, 24H).

Tổng hợp ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX):



(C-XIX)

Sơ đồ phản ứng C-XIX:



Bước 1: 1-(6-(Benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flophenyl)etanol (C-XIX-a)

Ở nhiệt độ -30°C bổ sung metylmagie bromua (67,9 ml, 204 mmol, 3 M trong Et_2O) vào dung dịch của 6-(benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flobenzaldehyt (C-XII-d) (50,0 g, 146 mmol) trong THF (570 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 0°C trong vòng 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (51,8 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 357,1 [M-H]$^-$, t_R = 1,28 phút.

Bước 2: 1-(6-(Benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flophenyl)etanon (C-XIX-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung periodinan Dess-Martin (69,4 g, 164 mmol) vào dung dịch của 1-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flophenyl)etanol (C-XIXI-a) (51,1 g, 136 mmol) trong DCM (640 ml) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 12 giờ trước khi bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$/natri thiosulfat 10% (800 ml). Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Nghiền nhỏ phần cặn trong Et_2O/heptan 4:1 (300 ml), thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới HV. Hòa tan sản phẩm đã được phân lập trong DCM, chiết lại bằng $NaHCO_3$/natri thiosulfat 10% (800 ml) và nghiền nhỏ trong Et_2O/heptan 4:1 (250 ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (56,0 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 373,9 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,29 phút.

Bước 3: 1-(2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxyphenyl)etanon (C-XIX-c)

Khuấy hỗn hợp của 1-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-clo-4-flophenyl)etanon (C-XIX-b) (41,0 g, 115 mmol) và PtO_2 (6,51 g, 28,7 mmol) trong THF (460 ml) trong bình mỏ vịt lắc dưới áp suất H_2 0,1 bar trong thời gian 17 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,2 g). UPLC-MS 1: m/z 265,0 [M-H]$^-$, t_R = 0,95 phút.

Bước 4: Etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-oxoaxetat (C-XIX-d)

Ở nhiệt độ -78 °C bổ sung n-BuLi (36,3 ml, 91 mmol, 2,5 M trong hexan) vào dung dịch có khuấy của 2-benzyloxy-6-bromopyridin (20 g, 76 mmol) trong THF (120 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch này qua ống thông vào dung dịch có khuấy của dietyl oxalat (12,4 ml, 91 mmol) trong THF (200 ml) ở nhiệt độ -78 °C. 15 phút sau khi kết thúc việc bổ sung dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,5 g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 286,1 [M+-H]$^+$, t_R = 1,18 phút.

Bước 5: Etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-hydroxyaxetat (C-XIX-e)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (24,52 g, 116 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-oxoaxetat (C-XIX-d) (16,5 g, 57,8 mmol) trong EtOH (102 ml), nước (34 ml) và AcOH (17 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,8 g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 288,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,00 phút.

Bước 6: Etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-((metylsulfonyl)oxy)axetat (C-XIX-f)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung metansulfonic anhydrua (10,72 g, 61,6 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-hydroxyaxetat (C-XIX-e) (13,1 g, 41,0 mmol) và TEA (17,2 ml, 123 mmol) trong DCM (120 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,2 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 366,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 phút.

Bước 7: Etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIX-g)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-((metylsulfonyl)oxy)axetat (C-XIX-f) (15,88 g, 40,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxyphenyl)etanon (C-XIX-c) (9,50 g, 35,5 mmol) và K_2CO_3 (7,36 g, 53,3 mmol) trong DMF (100 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 40 giờ bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,29 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 536,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,37 và 1,39 phút.

Bước 8: Etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIX-h)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung trietylamin (18,6 ml, 134 mmol) sau đó là metansulfonic anhydrua (9,31 g, 53,5 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIX-g) (17,29 g, 26,7 mmol) trong DCM (200 ml). Sau 4 giờ bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,83 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 518,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,52 phút.

Bước 9: (2-(6-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-i)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung natri borohydrua (1,46 g, 38,6 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIX-h) (14,83 g, 25,7 mmol) trong MeOH (200 ml) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, lại bổ sung natri borohydrua (1,460 g, 38,6 mmol). Trong khoảng thời gian 12 giờ bổ sung ba phần nữa của natri borohydrua (1,460 g, 38,6 mmol). Để thực hiện phản ứng phụ, bổ sung axeton, cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng trong EtOAc/nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,80 g). UPLC-MS 1: m/z 476,1 $[M+-H]^+$, t_R = 1,42 phút.

Bước 10: ((2S*,3S*)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-j) và ((2S*,3R*)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-k)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung 3-nitrobenzensulfonyl hydrazin (10,8 g, 49,8 mmol) và TEA (17,4 ml, 125 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metylen-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-i) (11,88 g, 24,9 mmol) trong DCE (250 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung thêm 3-nitrobenzensulfonyl hydrazin (5,4 g, 24,9 mmol) và TEA (8,7 ml, 62,3 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu

cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phân lập hai hợp chất nêu ở đề mục bằng hai lần sắc ký nhanh liên tiếp (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc và gradien: từ 0% đến 20% EtOAc):

((2S*,3S*)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-j) (9,11 g, bột không màu): UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,41 phút.

((2S*,3R*)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-k) (1,56 g, bột không màu): UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+-H]^+$, t_R = 1,45 phút.

Bước 11: ((2S,3S)-2-(6-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-l) và ((2R,3R)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-m)

Đưa chất triệt quang ((2S*,3S*)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-j) (8,8 g) vào SFC bất đối xứng (ChiralCel OJ, 250×30mm I.D., 5 µm. CO_2/MeOH (amoniac 0,1%) 7:3, nhiệt độ cột 38°C, tốc độ dòng chảy: 65 ml/phút, thời gian chu kỳ 4 phút) để thu được lần lượt hai đồng phân đối ảnh ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-l) (4,02 g) và ((2R,3R)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-m) (3,91 g) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

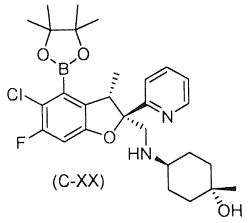
((2S,3S)-2-(6-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-l): SFC bất đối xứng: (ChiralCel OJ 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/MeOH (DEA 0,05%) từ 5 đến 40%, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, nhiệt độ cột 35°C) t_R = 5,01 phút; UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 phút.

((2R,3R)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-m): SFC bất đối xứng: (ChiralCel OJ 150x4,6 mm I.D., 3µm, CO_2/MeOH (DEA 0,05%) từ 5 đến 40%, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút, nhiệt độ cột 35°C) t_R = 4,61 phút; UPLC-MS 1: m/z 478,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 phút.

Bước 12: ((2S,3S)-2-(6-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX)

Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,34 g, 0,42 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch có khuấy của ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX-l) (2,00 g, 4,2 mmol), bis(pinacolato)dibron (1,59 g, 6,3 mmol) và KOH (0,47 g, 8,4 mmol) trong toluen (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,65 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 21,5, 12,3 Hz, 2H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 1,31 – 1,27 (m, 15H). UPLC-MS 1: m/z 526,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 phút

Tổng hợp (trans)-4-((((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol (C-XX):



(C-XX)

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX) từ 1-(2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxyphenyl)etanon (C-XIX-c) và etyl 2-brom-2-(pyridin-2-yl)axetat. Oxy hóa hợp chất trung gian ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (xem dưới đây) thành aldehyt tương ứng ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) sau đó amin hóa khử bằng trans-4-amino-1-metylxyclohexanol (so sánh ví dụ 114a phương pháp tổng hợp khác) và tạo thành boronat. UPLC-MS 1: m/z 531,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 phút.

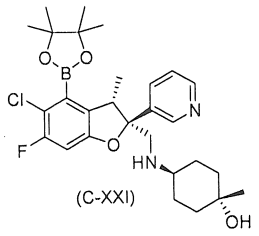
Đưa hợp chất trung gian triệt quang ((2S*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol vào SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×30mm, 5 µm, CO_2/(MeOH+IPAm 1%) 85:15, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để

thu được lần lượt các đồng phân đối ảnh riêng rẽ với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%:

((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol: SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×4,6mm, 5µm, CO_2/(MeOH+IPAm 1%) 85:15, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 4,20 phút.

((2R,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol: SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×4,6mm, 5µm, CO_2/(MeOH+IPAm 1%) 85:15, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 5,20 phút.

Tổng hợp (trans)-4-((((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol (C-XXI):



(C-XXI)

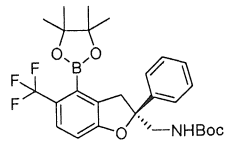
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX) từ 1-(2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxyphenyl)etanon (C-XIX-c) và etyl 2-brom-2-(pyridin-3-yl)axetat. Oxy hóa hợp chất trung gian ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (xem dưới đây) thành aldehyt tương ứng ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) sau đó amin hóa khử bằng trans-4-amino-1-metylxyclohexanol (so sánh Ví dụ 114a phương pháp tổng hợp khác) và tạo thành boronat. UPLC-MS 1: m/z 531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 phút.

Đưa hợp chất trung gian triệt quang ((2S*,3S*)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol vào HPLC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×30mm, 5 µm, heptan/(EtOH + DEA 0,1%) 1:1, tốc độ dòng chảy: 20 ml/phút) để thu được lần lượt các đồng phân đối ảnh riêng rẽ với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%:

((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol: SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×4,6mm, CO_2/(MeOH + NH_3 0,1%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 3,71 phút.

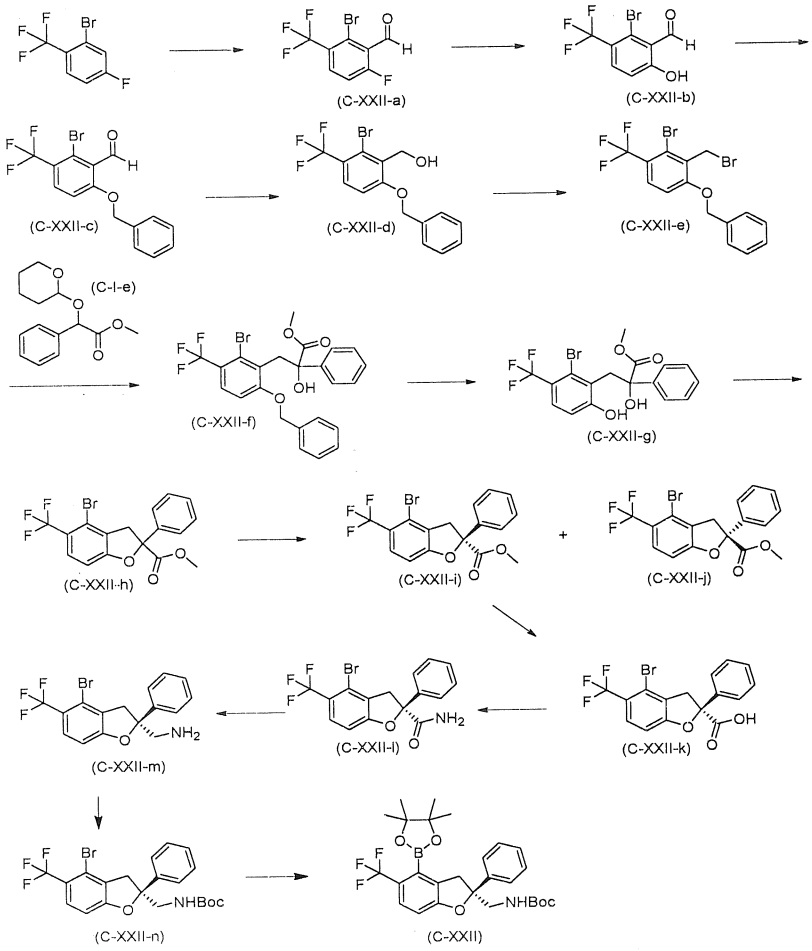
((2R,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol: SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×4,6mm, CO_2/(MeOH + NH_3 0,1%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 2,81 phút.

Tổng hợp tert-butyl (S)-((2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXII)



(C-XXII)

Sơ đồ phản ứng C-XXII:



Bước 1: 2-brom-6-flo-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-a)

Bổ sung LDA (53,5 ml, 107 mmol, 2 M trong THF/heptan/etylbenzen) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4-flo-1-(triflometyl)benzen (20 g, 82 mmol) trong THF (400 ml) trong vòng 1 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút. Bổ sung dung dịch của N-metylformanilit (10,67 ml, 86 mmol) trong THF (20 ml) và dập tắt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Bổ sung EtOAc sau đó là dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô trong Et_2O để thu được chất rắn màu trắng (được thải bỏ) và hấp thụ dịch lọc lên trên silicagel, làm khô ở nhiệt độ 40°C dưới chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (14,3 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,4 Hz, 1H).

Bước 2: 2-brom-6-hydroxy-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung NaH (2,00 g, 50,1 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của 2-(trimetylsilyl)etanol (6,67 ml, 46,5 mmol) trong DMF (60 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung dung dịch của 2-brom-6-flo-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-a) (10 g, 35,8 mmol) trong DMF (10 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng Et_2O. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Xử lý sản phẩm thô bằng TBAF (4,68 g, 17,9 mmol) trong THF (100 ml) trong thời gian 4,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước và điều chỉnh độ pH đến 5 bằng HCl 2 N. Chiết lớp nước bằng Et_2O, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,00 g) dưới dạng bột màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 266,9/268,9 $[M-H]^-$. t_R = 1,16 phút

Bước 3: 6-(Benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-c)

Khuấy hỗn hợp của 2-brom-6-hydroxy-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-b) (7,00 g, 25,0 mmol), benzyl bromua (3,27 ml, 27,5 mmol) và K_2CO_3 (5,18 g, 37,5 mmol) trong DMF (70 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung EtOAc và nước. Pha hữu

cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,49 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 6H), 5,32 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 358,9/361,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,32 phút

Bước 4: (6-(Benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)phenyl)metanol (C-XXII-d)

Bổ sung $NaBH_4$ (0,850 g, 22,5 mmol) vào huyền phù có khuấy của 6-(benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)benzaldehyt (C-XXII-c) (8,49 g, 22,5 mmol) trong MeOH (100 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng axeton và cô. Bổ sung DCM và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 378,0/380,0 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,22 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Bước 5: 1-(Benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-(triflometyl)benzen (C-XXII-e)

Bổ sung CBr_4 (9,52 g, 28,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của (6-(benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)phenyl)metanol (C-XXII-d) (7,515 g, 19,1 mmol) và PPh_3 (7,53 g, 28,7 mmol) trong DCM (150 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 4 giờ. Bổ sung DCM và dung dịch NaOH 0,5 N. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,51 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,79 (s, 2H).

Bước 6: Metyl 3-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-XXII-f)

Bổ sung LDA (15,30 ml, 30,6 mmol, 2 M trong THF/heptan/etylbenzen) trong vòng 5 phút vào dung dịch có khuấy của metyl 2-phenyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-

yl)oxy)axetat (C-I-e) (6,58 g, 25,5 mmol) trong THF (150 ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau 30 phút bổ sung dung dịch của 1-(benzyloxy)-3-brom-2-(bromometyl)-4-(triflometyl)benzen (C-XXII-e) (7,51 g, 17,00 mmol) trong THF (50 ml) trong vòng 10 phút. Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C tháo bể làm mát. Huyền phù màu trắng chuyển thành dung dịch trong khi nhiệt độ đạt đến 0°C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong ACN (50 ml) và xử lý bằng HCl 2 N (30 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô trong Et_2O để thu được phần thứ nhất của hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột không màu. Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được phần thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục. Kết hợp cả hai phần (6,94 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 8H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 509,0/511,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,45 phút

Bước 7: Metyl 3-(2-brom-6-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-XXII-g)

Khuấy hỗn hợp của metyl 3-(6-(benzyloxy)-2-brom-3-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-XXII-f) (6,94 g, 13,6 mmol) và Ra-Ni (1,5 g, 17,51 mmol) trong MeOH (140 ml) dưới áp suất khí quyển của H_2 ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng Celite và cô. Đưa sản phẩm thô đi sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,7 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 417,0/419,0 $[M-H]^-$. t_R = 1,22 phút

Bước 8: Metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-h)

Bổ sung DIAD (2,88 ml, 14,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl 3-(2-brom-6-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylpropanoat (C-XXII-g) (5,7 g, 13,5

mmol) và PPh_3 (3,88 g, 14,8 mmol) trong THF (80 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,13 g) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H). UPLC-MS 1: m/z 399,0/401,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,39 phút

Bước 9: (S)-Metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-i) và (R)-metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-j)

Metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat triệt quang (C-XXII-h) (4,8 g, 11,96 mmol) được phân tách bằng HPLC điều chế bất đối xứng (Chiralcel OJ, 500×100mm, 20 µm. heptan/IPA 80:20, tốc độ dòng chảy: 120 ml/phút) để thu được lần lượt các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân đối ảnh tinh khiết với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%:

(S)-Metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-i) (2,30 g): HPLC bất đối xứng (Chiralcel OJ-H, 250×4,6mm, 5 µm. heptan/IPA 80:20, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 8,20 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 418,0/419,9 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,39 phút

(R)-Metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-j) (1,90 g): HPLC bất đối xứng (Chiralcel OJ-H, 250×4,6mm, 5 µm. heptan/IPA 80:20, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 17,39 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 418,0/420,0 $[M+NH_4]^+$. t_R = 1,39 phút

Bước 10: Axit (S)-4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXII-k)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung NaOH 2 N (28,7 ml, 57,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-metyl 4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXII-i) (2,3 g, 5,7 mmol) trong MeOH (30 ml) và THF (30 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, axit hóa lớp nước còn lại đến độ pH 3 bằng HCl 2 N và chiết bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (2,2 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 16,7 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 385,1/387,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,08 phút

Bước 11: (S)-4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXII-l)

Bổ sung oxalyl clorua (0,647 ml, 7,39 mmol) sau đó là 3 giọt DMF vào dung dịch có khuấy của axit (S)-4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXII-k) (2,2 g, 5,7 mmol) trong DCM (40 ml) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bể nước đá và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung từ từ dung dịch axit clorua qua phễu nhỏ giọt vào amoni hydroxit đã được làm lạnh bằng nước đá (40 ml, 308 mmol, 30% trong nước). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung DCM và nước và lọc hỗn hợp này qua Celite. Chiết dịch lọc bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,9 g) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,6 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 384,0/386,0 $[M-H]^-$. t_R = 1,15 phút

Bước 12: (S)-(4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XXII-m)

Bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (10,02 ml, 20,04 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXII-l) (1,94 g, 5,0 mmol) trong THF (40 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng bổ sung MeOH (10 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ phòng, bổ sung HCl 1 N (30 ml) và khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 72 giờ. Bổ sung DCM và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 5% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,58 g) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,23 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,85 phút

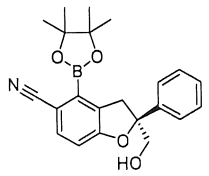
Bước 13: Tert-butyl (S)-((4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXII-n)

Thực hiện sự bảo vệ Boc của (S)-(4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XXII-m) như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-I-p (bước 14 của phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian C-I). UPLC-MS 1: m/z 372,0/374,0 $[M+H-Boc]^+$. t_R = 1,43 phút.

Bước 14: Tert-butyl (S)-((2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXII)

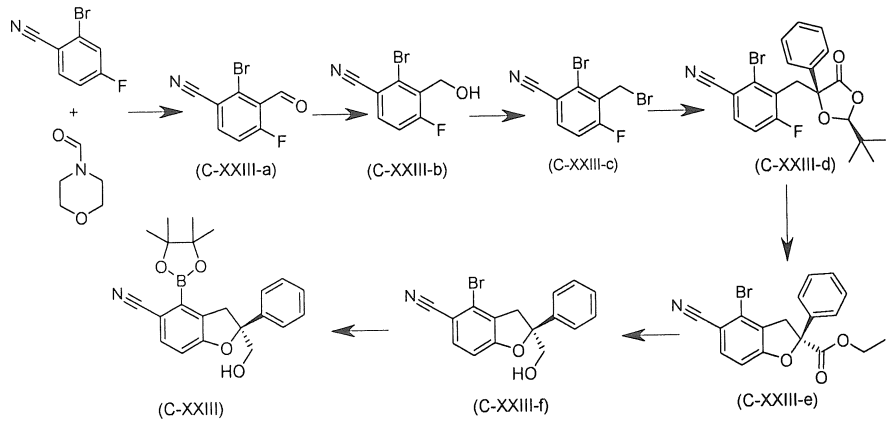
Biến đổi tert-butyl (S)-((4-brom-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXII-n) thành hợp chất nêu ở đề mục tương tự với bước 15 của phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian C-I. UPLC-MS 1: m/z 420,2 $[M+H]^+$. t_R = 1,49 phút.

Tổng hợp (S)-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII):



(C-XXIII)

Sơ đồ phản ứng C-XXIII:



Bước 1: 2-brom-4-flo-3-formylbenzonitril (C-XXIII-a)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung dung dịch LDA (31,5 ml, 63,0 mmol, 2 N trong heptan) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4-flobenzonitril (10,5 g, 52,5 mmol) trong THF (250 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung 4-formylmorpholin (6,33 ml, 63,0 mmol). Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl 0,1M (100 ml) và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,2 g). UPLC-MS 1: m/z 224,0/226,0 $[M-H]^-$. t_R = 0,80 phút.

Bước 2: 2-brom-4-flo-3-(hydroxymetyl)benzonitril (C-XXIII-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung $NaBH_4$ (0,772 g, 20,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4-flo-3-formylbenzonitril (C-XXIII-a) (9,3 g, 40,8 mmol) trong MeOH (80 ml) dưới Ar và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 60 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và dập tắt bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (8,18 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,6 Hz), 4,63 (dd, J = 5,6, 2,5 Hz, 2H).

Bước 3: 2-brom-3-(bromometyl)-4-flobenzonitril (C-XXIII-c)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung CBr_4 (15,27 g, 46,0 mmol) và triphenylphosphin (12,07 g, 46,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4-flo-3-(hydroxymetyl)benzonitril (C-

XXIII-b) (7,06 g, 30,7 mmol) trong DCM (100 ml) dưới Ar. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút trước khi dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (7,43 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 4H), 3,23 – 3,19 (m, 4H).

Bước 4: 2-brom-3-(((2S,4S)-2-(tert-butyl)-5-oxo-4-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-flobenzonitril (C-XXIII-d)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung LDA (18,64 ml, 37,3 mmol, 2 M trong THF) vào huyền phù có khuấy của (2S,5S)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (CAS 81036-97-7) (8,21 g, 37,3 mmol) trong THF (200 ml) dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung dung dịch của 2-brom-3-(bromometyl)-4-flobenzonitril (C-XXIII-c) (8,4 g, 28,7 mmol) trong THF (20 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 0°C, dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (12,21 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 449,2/451,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,37 phút.

Bước 5: (S)-Etyl 4-brom-5-xyano-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXIII-e)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung dung dịch của natri etoxit (10,54 ml, 28,2 mmol, 21 % theo khối lượng trong EtOH) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-(((2S,4S)-2-(tert-butyl)-5-oxo-4-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-flobenzonitril (C-XXIII-d) (12,21 g, 28,2 mmol) trong EtOH (100 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục

(7,81 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 389,2/391,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,24 phút.

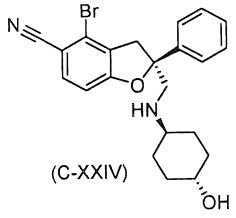
Bước 6: (S)-4-brom-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII-f)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung MeOH (2,72 ml, 67,3 mmol) và LiBH4 (1,465 g, 67,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-etyl 4-brom-5-xyano-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXIII-e) (6,26 g, 16,8 mmol) trong THF (100 ml). Sau 16 giờ dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (4,20 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 347,1/349,2 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,04 phút.

Bước 7: (S)-2-(Hydroxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII)

Biến đổi (S)-4-brom-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII-f) thành hợp chất nêu ở đề mục tương tự với bước 15 của phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian C-I. UPLC-MS 1: m/z 422,3 $[M+format]^-$. t_R = 1,18 phút.

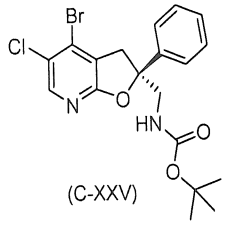
Tổng hợp (S)-4-brom-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIV):



(C-XXIV)

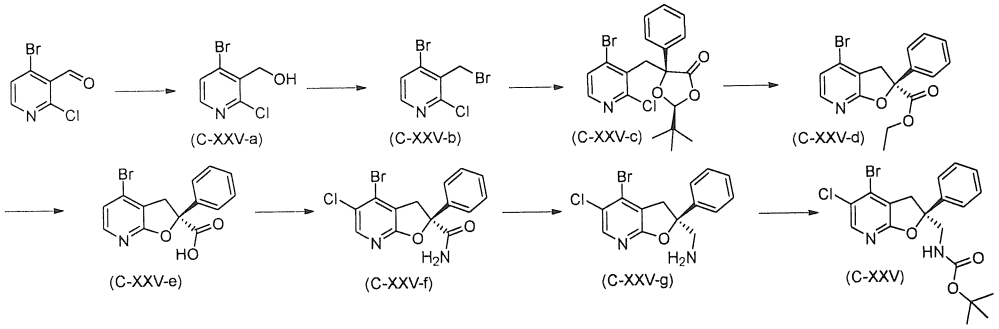
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (S)-4-brom-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII-f) bằng sự oxy hóa ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) thành aldehyt tương ứng sau đó amin hóa khử bằng trans-4-aminoxyclohexanol bằng cách sử dụng $NaBH(OAc)_3$. UPLC-MS 1: m/z 427,2/429,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút.

Tổng hợp tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat (C-XXV):



(C-XXV)

Sơ đồ phản ứng XXV:



Bước 1: (4-brom-2-flopyridin-3-yl)metanol (C-XXV-a)

Hòa tan 4-brom-2-clonicotinaldehyt (5,05 g, 24,8 mmol) trong THF (50 ml) dưới môi trường khí Ar. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung $NaBH_4$ (0,936 g, 24,76 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước đã được làm lạnh bằng nước đá và chiết bằng EtOAc. Pha nước được phân tách và chiết bằng EtOAc. Rửa các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,19 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,52 phút, không quan sát thấy ion khối lượng.

Bước 2: 4-brom-3-(bromometyl)-2-flopyridin (C-XXV-b)

Hòa tan (4-brom-2-flopyridin-3-yl)metanol (C-XXV-a) (3,91 g, 15,0 mmol) trong DCM (40 ml) dưới môi trường khí Ar. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C; bổ sung PPh_3 (6,69 g, 25,5 mmol) và CBr_4 (8,45 g, 25,5 mmol). Làm ấm dung dịch thu được lên nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm; tinh chế phần cặn thô bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,17 g). UPLC-MS 1: t_R = 1,01 mins, không quan sát thấy ion khối lượng.

Bước 3: (2S,5S)-5-((4-brom-2-flopyridin-3-yl)metyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (C-XXV-c)

Hòa tan 4-brom-3-(bromometyl)-2-flopyridin (C-XXV-b) (2,32 g, 8,63 mmol) và (2S,5S)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (CAS 81036-97-7) (2,470 g, 11,22 mmol) trong DMF (50 ml) dưới môi trường khí Ar và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau đó bổ sung NaH (0,518 g, 12,94 mmol, 60% trong dầu khoáng) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và EtOAc. Chiết lớp nước với EtOAc. Rửa các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,71 g). UPLC-MS 1: 408,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 phút.

Bước 4: Etyl (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (C-XXV-d)

Hòa tan (2S,5S)-5-((4-brom-2-flopyridin-3-yl)metyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (C-XXV-c) (2,7 g, 6,61 mmol) trong EtOH (27 ml) dưới Ar và làm lạnh xuống 0°C. Sau đó bổ sung dung dịch của natri etoxit (0,450 g, 6,61 mmol) trong EtOH (27 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl 0,1N và sau đó loại bỏ EtOH trong chân không. Lớp nước được phân tách và chiết bằng EtOAc, sau đó rửa bằng nước muối. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,26 g), mà được sử dụng cho sự thủy phân tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: 348,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 phút.

Bước 5: Axit (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylic (C-XXV-e)

Hòa tan etyl (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (C-XXV-d) (2,26 g, 6,5 mmol) trong THF (13,5 ml) và pha loãng bằng nước (9,0 ml). Làm lạnh dung dịch này xuống 0°C, sau đó bổ sung $LiOH.H_2O$ (0,207 g, 8,64 mmol). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ trước khi dập tắt nó bằng axit xitric (10% trong nước và etylaxetat). Các lớp được tách ra. Chiết lớp nước với EtOAc. Chiết các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và rửa bằng nước muối. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,20 g). UPLC-MS 1: 320,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút.

Bước 6: (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (C-XXV-f)

Hòa tan axit (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylic (C-XXV-e) (2,2 g, 5,6 mmol) trong DCM (22 ml) và làm lạnh xuống 0°C. DMF (7,3 µl, 0,095 mmol) và bổ sung oxalylclorua (677 µl, 7,89 mmol). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung dung dịch amoniac (16,5 ml, 133 mmol, 32% trong nước). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,25 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và bổ sung DCM. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,59 g). UPLC-MS 1: 319,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút.

Bước 7: (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (C-XXV-g)

Hòa tan (S)-4-brom-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (C-XXV-f) (1,59 g, 4,98 mmol) trong ACN (33 ml). Bổ sung N-closucxinimit (0,998 g, 7,47 mmol) và làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 50°C và khuấy trong thời gian 26 giờ ở nhiệt độ 50 °C. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (silic dioxit, n-heptan/EtOAc; gradien từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (989 mg). UPLC-MS 1: 353,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,02 phút.

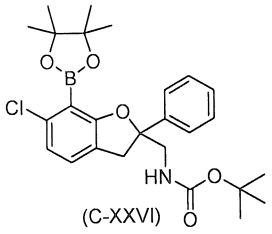
Bước 8: (S)-(4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metanamin (C-XXV-h)

Hòa tan (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxamit (C-XXV-g) (989 mg, 2,8 mmol) trong THF (4,7 ml). Bổ sung dung dịch phức hợp boran tetrahydrofuran (15,6 ml, 15,60 mmol, 1 M trong THF) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút, sau đó bổ sung HCl 2 N và khuấy dung dịch trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và EtOAc. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (727 mg). UPLC-MS 1: 339,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút.

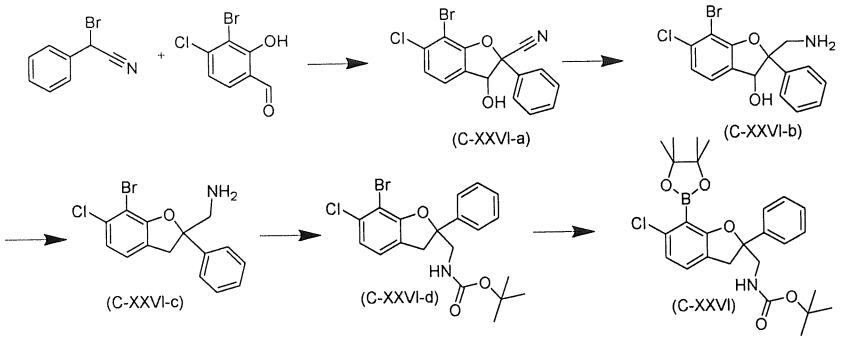
Bước 9: Tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat (C-XXV)

Bổ sung Boc anhydrua (467 mg, 2,14 mmol) vào dung dịch của (S)-(4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metanamin (C-XXV-h) (727 mg, 1,4 mmol) trong DCM (17 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,5 giờ trước khi cô nó. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (367 mg). UPLC-MS: 383,1 $[M+H-tBu]^+$, t_R = 1,31 phút.

Tổng hợp tert-butyl ((6-clo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVI):



Sơ đồ phản ứng C-XXVI:



Bước 1: 7-brom-6-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XXVI-a)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung DIPEA (3,34 ml, 19,1 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-brom-4-clo-2-hydroxybenzaldehyt (3,00 g, 12,74 mmol) và 2-brom-2-phenylaxetonitril (3,00 g, 15,3 mmol) trong DCM (42 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 ngày để thu được dung dịch màu nâu. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (2,57 g) dưới dạng

hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 348,1/350,1 $[M-H]^-$. t_R = 1,14 phút.

Bước 2: 2-(aminometyl)-7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XXVI-b)

Bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (19,40 ml, 38,8 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch có khuấy của 7-brom-6-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XXVI-a) (2,72 g, 7,76 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận NaOH 1 N (30 ml). Cô hỗn hợp phản ứng và tái hòa tan trong EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (2,9 g). UPLC-MS 1: m/z 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,63 và 0,74 phút.

Bước 3: (7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XXVI-c)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung tripropylsilan (19,25 ml, 92 mmol) sau đó là bo triflorua dietyleteat (2,33 ml, 18,40 mmol) và TFA (1,14 ml, 18,40 mmol) vào dung dịch của 2-(aminometyl)-7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XXVI-b) (2,9 g, 6,13 mmol) trong DCM (50 ml). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ ở nhiệt độ phòng. Chiết pha nước bằng DCM. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,08 g). UPLC-MS 1: m/z 338,1/340,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 phút.

Bước 4: Tert-butyl ((7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVI-d)

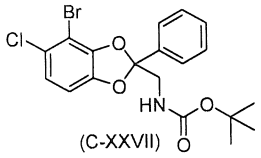
Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (2,00 g, 9,20 mmol) và TEA (1,71 ml, 12,26 mmol) vào dung dịch có khuấy của (7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (C-XXVI-c) (2,08 g, 6,13 mmol) trong DCM (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 60% EtOAc)

để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,30 g). UPLC-MS 1: m/z 438,2/440,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,43 phút.

Bước 5: Tert-butyl ((6-clo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVI)

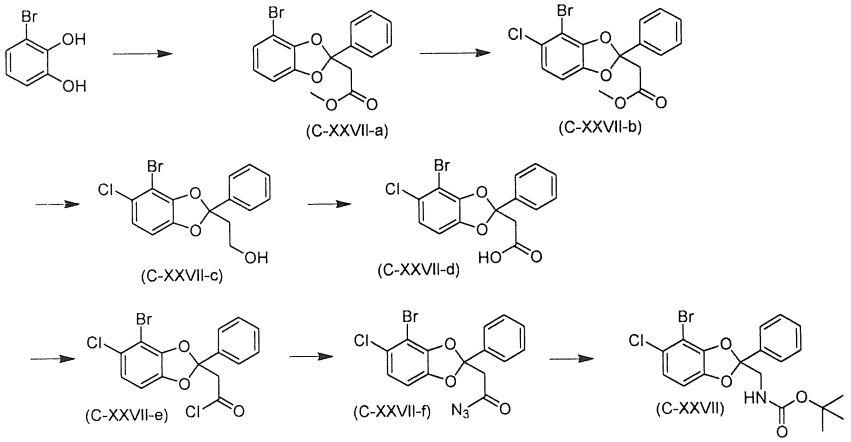
Ở nhiệt độ 80°C bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (146 mg, 0,18 mmol) dưới Ar vào huyền phù có khuấy của tert-butyl ((7-brom-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVI-d) (1,29 g, 1,79 mmol), bis(pinacolato)dibo (683 mg, 2,7 mmol) và kali axetat (528 mg, 5,4 mmol) trong toluen (4 ml) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, lọc qua Celite và cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, dung môi rửa giải xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (480 mg). UPLC MS 1: m/z 486,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,49 phút.

Tổng hợp tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVII):



(C-XXVII)

Sơ đồ phản ứng XXVII:



Bước 1: Metyl 2-(4-brom-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetat (C-XXVII-a)

Bổ sung triruteni dodecacarbonyl (13,61 g, 21,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-bromobenzen-1,2-diol (80,47 g, 425,7 mmol) và metyl-3-phenylpropiolat (75 g, 468,3

mmol) trong toluen (600 ml) dưới khí quyển N_2. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 130°C và khuấy trong thời gian 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, ete dầu mỏ/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (96,0 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,42 – 7,40 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 6,73 – 6,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,35 (s, 2H).

Bước 2: Metyl 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetat (C-XXVII-b)

Bổ sung N-closucxinimit (38,99 g, 0,292 mol) và TFA (24,7 ml, 0,32 mol) vào dung dịch có khuấy của metyl 2-(4-brom-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetat (C-XXVII-a) (85 g, 0,24 mol) trong ACN (1,3 l). Gia nhiệt dung dịch này lên 60°C và khuấy trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng TBME (500 ml). Rửa phân đoạn hữu cơ hai lần bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (300 ml). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, PE/EtOAc; gradien từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (67,0 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 – 7,60 (m, 2H), 7,44 – 7,41 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Bước 3: 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)etan-1-ol (C-XXVII-c)

Bổ sung $LiBH_4$ (1,30 ml, 2,61 mmol, 2 M trong THF) bằng phễu nhỏ giọt dưới môi trường khí Ar ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của metyl 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetat (C-XXVII-b) (1,0 g, 2,61 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 4 ngày ở nhiệt độ phòng. Làm lạnh dung dịch phản ứng này xuống 4°C và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch của axit xitric trong nước 10% (500 ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5 phút, sau đó bổ sung TBME (600 ml). Pha nước được phân tách và chiết bằng TBME. Rửa các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được dầu không màu. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien 0-10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (610 mg). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57-7,51 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, 8,4 Hz), 4,63 (s, 1H), 3,48 (dd, J = 7,8, 6,9 Hz, 2H), 2,52 (dd, J = 7,8, 6,8Hz, 2H).

Bước 4: Axit 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetic (C-XXVII-d)

Hòa tan 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3)]dioxol-2-yl)etanol (C-XXVII-c) (5,0 g, 14,1 mmol) trong DCM (150 ml). Bổ sung nước (75 ml) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Bổ sung TEMPO (550 mg, 3,52 mmol), sau đó bổ sung (diaxetoxyiot)benzen (10,20 g, 31,7 mmol). Khuấy nhũ tương màu nâu nhạt thu được trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tháo bể làm mát và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (3 ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và DCM. Chiết pha nước bằng DCM, làm khô trên $MgSO_4$ khan và làm bay hơi đến khô. Bổ sung vào phần cặn này benzen dầu mỏ (50 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Lọc huyền phù và làm khô chất rắn thu được ở nhiệt độ 50°C, 0,1 mbar trong thời gian 1 giờ để thu được 1,56 g hợp chất nêu ở đề mục. Thu được mẻ thu hoạch thứ hai từ dịch cái để thu được 1,44 g nữa của hợp chất nêu ở đề mục. UPLC-MS *m/z* 369,1 $[M+H]^+$.

Bước 5: 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetyl clorua (C-XXVII-e)

Hòa tan axit 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetic (C-XXVII-d) (1,40 g, 3,8 mmol) trong DCM (30 ml) và DMF (3 ml). Làm lạnh dung dịch màu vàng nhạt thu được xuống 0°C. Ở nhiệt độ này bổ sung dung dịch oxalyl diclorua (8,3 ml, 8,3 mmol, 1 M trong DCM) trong vòng 15 phút. Loại bỏ bể nước đá và khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng gôm màu vàng (1,60 g). Sử dụng axit clorua mà không tinh chế thêm.

Bước 6: 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetyl azit (C-XXVII-f)

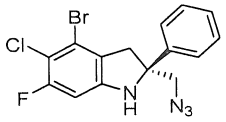
Hòa tan 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetyl clorua thô (C-XXVII-e) (1,60 g, 4,1 mmol) trong axeton (40 ml). Làm lạnh dung dịch màu vàng nhạt thu được xuống 0°C và sau đó được bổ sung từng giọt qua phễu nhỏ giọt vào dung dịch có khuấy của dung dịch natri azit (20 ml, 20 mmol, 1 M trong nước). Tháo bể làm mát và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm để thu được phần cặn màu da cam. Pha loãng phần cặn (chất sền sệt) bằng EtOAc (100 ml) và nước (50 ml). Pha nước được phân tách và chiết bằng EtOAc. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, sau đó làm khô trên

$MgSO_4$ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (590 mg). Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. UPLC-MS *m/z* 394,1 $[M+H]^+$.

Bước 7: Tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVII)

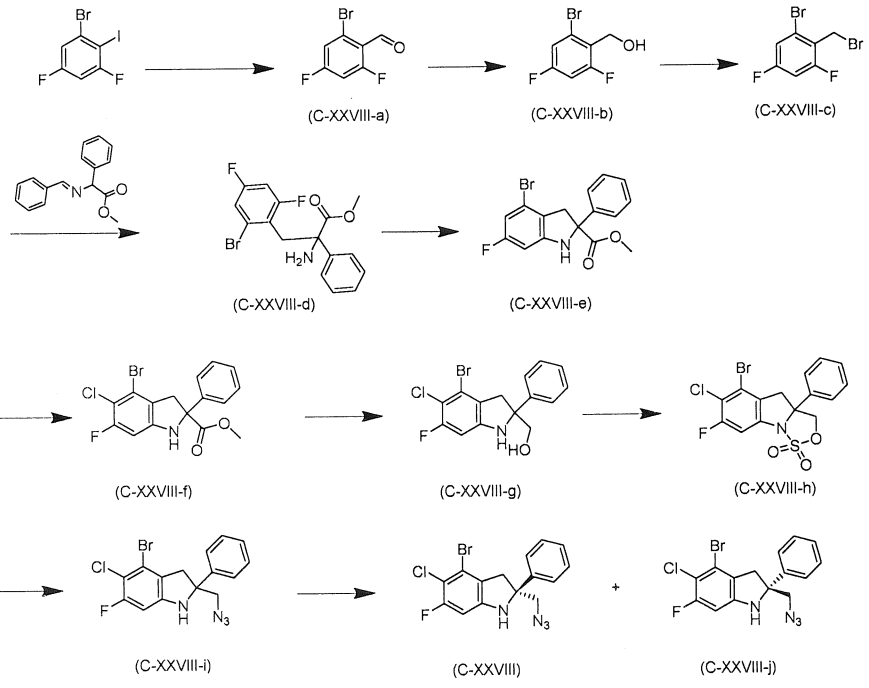
Hòa tan 2-(4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)axetyl azit (C-XXVII-f) (590 mg, 1,5 mmol) trong *t*-BuOH (30 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100°C và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung dịch này đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (474 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (h, J = 3,4, 2,9 Hz, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,33 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 8,7, 7,8 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H).

Tổng hợp (S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII):



(C-XXVIII)

Sơ đồ phản ứng C-XXVIII:



(C-XXVIII-a) (C-XXVIII-b) (C-XXVIII-c) (C-XXVIII-d) (C-XXVIII-e) (C-XXVIII-f) (C-XXVIII-g) (C-XXVIII-h) (C-XXVIII-i) (C-XXVIII) (C-XXVIII-j)

Bước 1: 2-brom-4,6-diflobenzaldehyt (C-XXVIII-a)

Bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua LiCl complex (2000 ml, 2,6 mol, 1,3 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4,6-difloiotbenzen (638 g, 2,0 mol) trong Me-THF (5 l) đã được làm lạnh ở nhiệt độ - 10°C dưới Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ - 5°C. Sau đó bổ sung 4-formylmorpholin (7,98 ml, 79 mmol) ở nhiệt độ - 5°C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ trước khi dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2 N (1,5 l). Chiết sản phẩm bằng DCM (3 x 2 l). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (265 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,94 phút.

Bước 2: (2-brom-4,6-diflophenyl)metanol (C-XXVIII-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần $NaBH_4$ (36,1 g, 0,95 mol) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-4,6-diflobenzaldehyt (C-XXVIII-a) (420 g, 1,90 mol) trong MeOH (3,2 l). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (1 l). Chiết sản phẩm bằng EtOAc (3 x 300 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (311 g). UPLC-MS 1: t_R = 0,80 phút.

Bước 3: 1-brom-2-(bromometyl)-3,5-diflobenzen (C-XXVIII-c)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung PPh_3 (161 g, 612 mmol) sau đó là NBS (109 g, 612 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2-brom-4,6-diflophenyl)metanol (C-XXVIII-b) (105 g, 471 mmol) trong DCM (800 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi cô tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan 100%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (95 g). UPLC-MS 1: t_R = 1,22 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 4,65 (s, 2H).

Bước 4: Metyl 2-amino-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-phenylpropanoat (C-XXVIII-d)

Bổ sung từng giọt KOtBu (261 ml, 261 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của metyl (E)-2-(benzylideneamino)-2-phenylaxetat CAS [153924-62-0] (55 g, 217 mmol) trong THF (500 ml) đã được làm lạnh ở nhiệt độ -5 °C trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C và bổ sung dung dịch của 1-brom-2-(bromometyl)-3,5-diflobenzen (C-XXVIII-c) (68 g, 239 mmol) trong THF (90 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút,

sau đó dập tắt bằng HCl 1 N. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ và chiết bằng heptan (3 x 500 ml). Điều chỉnh độ pH của lớp nước đến độ pH ~ 8-9 và chiết bằng EtOAc (3 x 500 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (35 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 370,2 / 372,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,07 phút.

Bước 5: Metyl 4-brom-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XXVIII-e)

Bổ sung dưới Ar dung dịch của LDA (200 ml, 400 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch của metyl 2-amino-3-(2-brom-4,6-diflophenyl)-2-phenylpropanoat (C-XXVIII-d) (75 g, 203 mmol) trong THF (1,5 l) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C trước khi dập tắt nó bằng dung dịch của axit xitric 10%. Chiết hỗn hợp bằng TBME (3 x 1 l). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (41 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 350,2 / 352,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 phút.

Bước 6: Metyl 4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XXVIII-f)

Bổ sung liên tiếp N-clo sucxinimit (14,6 g, 110 mmol) và p-TsOH monohydrat (20,9 g, 110 mmol) vào dung dịch của metyl 4-brom-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XXVIII-e) (35,0 g, 100 mmol) trong THF (350 ml), đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi dập tắt nó bằng dung dịch của $Na_2S_2O_3$ 10% (100 ml). Chiết sản phẩm bằng TBME (3 x 500 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 5% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục triệt quang (23g). UPLC-MS 1: m/z 384,1 / 386,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 phút.

Bước 7: (4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-yl)metanol (C-XXVIII-g)

Bổ sung từng giọt dung dịch của $LiBH_4$ (13 ml, 26 mmol, 2M trong THF) vào dung dịch của metyl 4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XXVIII-f) (10 g, 26 mmol) trong THF (200 ml), đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C và dập tắt bằng dung dịch của axit xitric 10% (500 ml), sau

đó chiết bằng TBME (2 x 1L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 500 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Kết tinh sản phẩm trong hỗn hợp của TBME (100 ml) và heptan (200 ml). Lọc huyền phù này, rửa bằng heptan (50 ml), sau đó làm khô dưới HV ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (8,3 g). UPLC-MS 1: m/z 356,1 / 358,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,21 phút.

Bước 8: 5-brom-6-clo-7-flo-3a-phenyl-3a,4-dihydro-3H-[1,2,3]oxathiazolo[3,4-a]indol 1,1-dioxit (C-XXVIII-h)

Bổ sung dung dịch của thionyl clorua (5,1 ml, 69,6 mmol) trong THF (65 ml) vào dung dịch của imidazol (19 g, 278 mmol) trong THF (150 ml) đã được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C trong vòng 20 phút (phản ứng rất tỏa nhiệt, duy trì nhiệt độ từ -60°C đến -40°C). Khuấy huyền phù trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ -78°C. Sau đó bổ sung dung dịch của (4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-yl)metanol (C-XXVIII-g) (8,3 g, 23,2 mmol) trong THF (60 ml) trong vòng 5 phút ở nhiệt độ -78°C và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 ml), dập tắt bằng dung dịch của axit xitric 2 N (400 ml) và rửa bằng nước muối (2 x 300 ml). Chiết các lớp nước trở lại bằng EtOAc (500 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất trung gian N-sulfoxit ketimin UPLC-MS 1: m/z 402,1 / 404,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 phút.

Tạo huyền phù nhanh chóng nguyên liệu thô thu được trong ACN (150 ml). Bổ sung liên tiếp ruteni (III) clorua (0,270 g, 1,287 mmol) và natri periodat (7,9 g, 36,8 mmol), sau đó bổ sung từng giọt nước (105 ml) vào hỗn hợp này, đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong vòng 3 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước (300 ml) và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 600 ml). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (300 ml) và nước muối (300 ml), sau đó kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan / EtOAc, 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,7 g). UPLC-MS 1: m/z 462,2 / 464,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,32 phút.

Các bước 9 và 10: (S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII) và (R)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII-j)

Bổ sung natri azit (0,6 g, 9,2 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch của 5-brom-6-clo-7-flo-3a-phenyl-3a,4-dihydro-3H-[1,2,3]oxathiazolo[3,4-a]indol 1,1-dioxit (C-XXVIII-

h) (3,7 g, 8,8 mmol) trong DMF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó dập tắt bằng axit sulfuric (49,5 ml, 4,95 mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước (500 ml) và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 1 l). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối (500 ml), kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc 95:5) để thu được sản phẩm triệt quang. Cả hai đồng phân đối ảnh được phân tách bằng SFC bất đối xứng (Lux Amylose-1, 250×30mm, 50 µm. CO_2/ (MeOH+NH_3 0,1%) 1:1, 40°C, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút, 3 ml/lần phun, thời gian chu kỳ 11 phút) để thu được lần lượt (S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII) (1,3 g) và (R)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII-j) (1,3 g) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 99%.

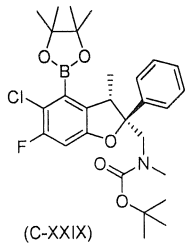
(S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII):

SFC bất đối xứng: Chiralpak AD 100x4,6mm, 5µm, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, tốc độ dòng chảy 3 ml/phút), t_R : 2,76 phút. UPLC-MS 1: m/z 381,0 /383,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 phút.

Đồng phân đối ảnh khác (R)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII-j):

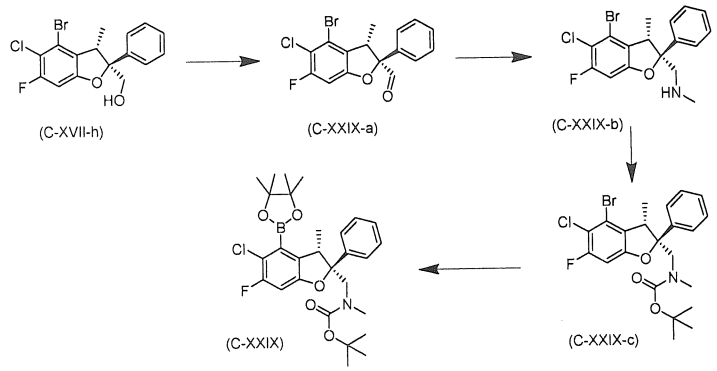
SFC bất đối xứng: Chiralpak AD 100x4,6mm, 5µm, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, tốc độ dòng chảy 3 ml/phút), t_R : 1,12 phút. UPLC-MS 1: m/z 381,0 / 383,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 phút.

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX):



(C-XXIX)

Sơ đồ phản ứng C-XXIX:



Bước 1: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXIX-a)

Bổ sung DMSO (4,9 ml, 68,9 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch có khuấy của oxalyl clorua (3,01 ml, 34,4 mmol) trong DCM (60 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau đó bổ sung dung dịch của ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII-h) (8 g, 21,5 mmol) trong DCM (30 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 15 phút. Bổ sung TEA (15,0 ml, 108 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 0°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp này trong DCM và nước, chiết hai lần bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,6 g) dưới dạng bọt màu vàng, mà được sử dụng mà không tinh chế. UPLC-MS 1: m/z 367,0/368,8 $[M-H]^-$, t_R =1,39 phút.

Bước 2: 1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-N-metylmetanamin (C-XXIX-b)

Khuấy dung dịch của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXIX-a) (8,6 g, 20,9 mmol) và metylamin hydroclorua (14,14 g, 209 mmol) (được nghiền mịn và làm khô trong thời gian 1 giờ dưới HV) trong DCM (100 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 14 giờ. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (8,88 g, 41,9 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ trước khi pha loãng nó bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (silic dioxit, (amoniac 7N trong MeOH)/DCM, gradien từ 0% đến 4% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (5,27 g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 383,7/385,7 $[M+H]^+$, t_R =0,87 phút.

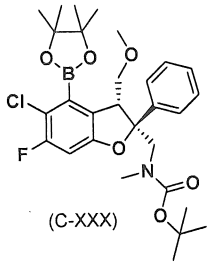
Bước 3: Tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX-c)

Bổ sung BOC-anhydrua (4,01 ml, 17,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-N-metylmetanamin (C-XXIX-b) (5,27 g, 13,29 mmol) và TEA (3,70 ml, 26,6 mmol) trong DCM (50 ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 14 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM và nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Hep, gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,55 g) dưới dạng bọt màu trắng. UPLC-MS 1: m/z 484,4/486,4 $[M+H]^+$, t_R =1,57 phút.

Bước 4: Tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX)

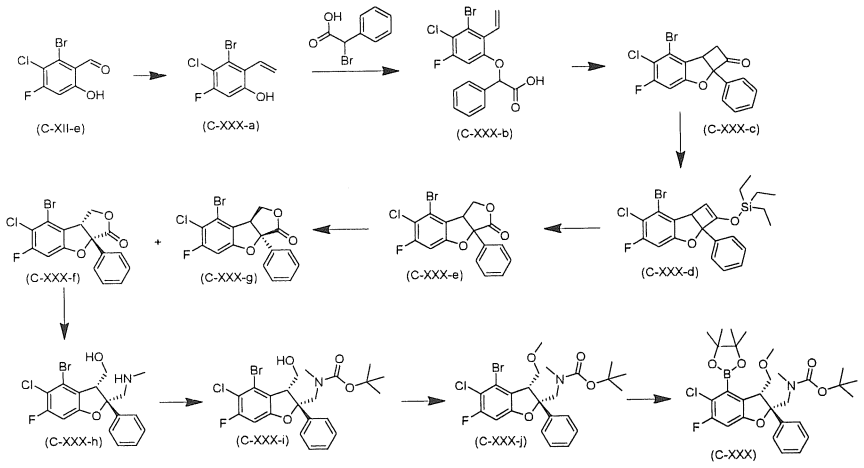
Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (1,07 g, 1,31 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX-c) (6,55 g, 13,1 mmol), bis(pinacolato)dibo (4,99 g, 19,7 mmol) và kali hydroxit (1,838 g, 32,8 mmol) trong toluen (60 ml) ở nhiệt độ 60°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,1 g). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53-7,02 (m, 6H), 4,61 - 3,43 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,38 - 1,10 (m, 24H). UPLC-MS 1: m/z 532,5 $[M+H]^+$, t_R =1,58 phút

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3R)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX)



(C-XXX)

Sơ đồ phản ứng C-XXX:



Bước 1: 3-brom-4-clo-5-flo-2-vinylphenol (C-XXX-a)

Bổ sung kali tert-butoxit (21,25 g, 189 mmol) vào huyền phù có khuấy của metyltriphenylphosphoni bromua (67,7 g, 189 mmol) trong THF (800 ml) ở nhiệt độ phòng trong vòng 15 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này xuống -78°C và bổ sung từng giọt dung dịch của 2-brom-3-clo-4-flo-6-hydroxybenzaldehyt (C-XII-e) (24 g, 95 mmol) trong THF (200 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng từ từ ấm lên đến 0°C trong vòng 5 giờ và dập tắt bằng 400 ml HCl 1N. Pha loãng hỗn hợp thô trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/heptan, gradien từ 10% đến 40% DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,85 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 249,0/251,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,10 phút.

Bước 2: Axit 2-(3-brom-4-clo-5-flo-2-vinylphenoxy)-2-phenylaxetic (X-XXX-b)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần natri hydrua (5,37 g, 134 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-brom-4-clo-5-flo-2-vinylphenol (C-XXX-a) (15,83 g, 61,1 mmol) trong THF (400 ml) sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của axit 2-brom-2-phenylaxetic (14,44 g, 67,2 mmol) trong THF (200 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời

gian 1 giờ trước khi dập tắt nó bằng HCl 1N. Pha loãng hỗn hợp thô trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 382,9/384,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,21 phút.

Bước 3: 7-brom-6-clo-5-flo-2a-phenyl-2a,7b-dihydroxyclobuta[b]benzofuran-2(1H)-on (C-XXX-c)

Bổ sung ở nhiệt độ 100°C dung dịch của axit 2-(3-brom-4-clo-5-flo-2-vinylphenoxy)-2-phenylaxetic (C-XXX-b) (27 g, 59,5 mmol) trong toluen (300 ml) vào dung dịch có khuấy của tosylclorua (22,69 g, 119 mmol) và TEA (41,5 ml, 298 mmol) trong toluen (300 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp thô trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được, sau khi nghiền nhỏ trong heptan, hợp chất nêu ở đề mục (18,59 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 365,2/367,2 $[M-H]^-$, t_R = 1,36 phút.

Bước 4: ((7-brom-6-clo-5-flo-2a-phenyl-2a,7b-dihydroxyclobuta[b]benzofuran-2-yl)oxy)trietylsilan (C-XXX-d)

Bổ sung 2,6-lutidin (54,8 ml, 470 mmol) sau đó là $TfOSiEt_3$ (53,2 ml, 235 mmol) vào dung dịch có khuấy của 7-brom-6-clo-5-flo-2a-phenyl-2a,7b-dihydroxyclobuta[b]benzofuran-2(1H)-on (C-XXX-c) (18,59 g, 47,0 mmol) trong DCM (300 ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 9H), 0,74 - 0,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R = 1,79 phút

Bước 5: 8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-e)

Ở nhiệt độ -78°C sục bong bóng O3 qua dung dịch có khuấy của ((7-brom-6-clo-5-flo-2a-phenyl-2a,7b-dihydroxyclobuta[b]benzofuran-2-yl)oxy)trietylsilan (C-XXX-d) (38,9 g, 48,4 mmol) trong DCM (450 ml) và MeOH (100 ml) đến khi vẫn còn màu xanh

nước biển (45 phút). Sau 10 phút ở nhiệt độ -78°C, sục bong bóng O2 qua RM trong thời gian 10 phút, sau đó là argon trong thời gian 10 phút (RM lại chuyển thành màu vàng). Bổ sung từng phần natri borohydrua (18,32 g, 484 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng đạt đến RT trong vòng 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt HCl (646 ml, 1,94 mol, 3M trong MeOH) trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp thô trong nước muối và chiết bằng DCM. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/EtOAc, gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,09 g) dưới dạng chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 400,1/402,1 $[M+H_2O]^+$, t_R = 1,27 phút

Bước 6: (3aS,8bR)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-f) và (3aR,8bS)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-g)

Đưa chất triệt quang 8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-e) (22,65 g, 59,0 mmol) hòa tan trong DCM/MeOH (900 ml) vào SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×30 mm I.D., 10 µm. CO2/(IPA + NH4OH 0,1%) 6:4, 38°C, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, 5 ml cho mỗi lần phun, thời gian chu kỳ 3,2 phút) để thu được lần lượt (3aS,8bR)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-f) (9,77 g) và (3aR,8bS)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-g) (9,04 g) dưới dạng các đồng phân đối ảnh tinh khiết với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%.

(3aS,8bR)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-f): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IG 100x4,6 mm I.D., 3 µm, CO_2/(IPA + DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, 35°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 4,03 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R = 1,29 phút

(3aR,8bS)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-g): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IG 100x4,6 mm I.D., 3 µm, CO_2/(IPA +

DEA 0,05%) từ 95/5 đến 60/40, 35°C, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) tR = 4,59 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R = 1,29 phút

Bước 7: ((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metanol (C-XXX-h)

Khuấy dung dịch của (3aS,8bR)-8-brom-7-clo-6-flo-3a-phenyl-3a,8b-dihydrofuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-on (C-XXX-f) (5 g, 12,4 mmol) trong metylamin (100 ml, 200 mmol, 2 N trong THF) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút, sau đó trong thời gian 10 phút ở dòng hồi lưu. Sau khi làm lạnh xuống bổ sung BH_3.DMS (31,0 ml, 61,9 mmol, 2 N trong THF) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Bổ sung thêm BH_3.DMS (5 ml, 10,00 mmol, 2 N trong THF) và tiếp tục khuấy ở dòng hồi lưu trong thời gian 15 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung MeOH. Cô hỗn hợp thô. Pha loãng phần cặn thô trong DCM và nước và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 0% đến 13% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 400,4/402,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 phút.

Bước 8: Tert-butyl (((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX-i)

Bổ sung TEA (1,88 ml, 13,5 mmol) sau đó là Boc-anhydrua (1,25 ml, 5,4 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của ((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metanol (C-XXX-h) (1,8 g, 4,49 mmol) trong DCM (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp thô trong nước và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,86 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 500,4/502,4 $[M+1]^+$, t_R = 1,36 phút.

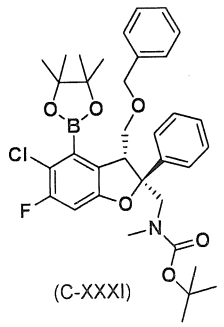
Bước 9: Tert-butyl (((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX-j)

Bổ sung natri hydrua (0,222 g, 5,54 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX-i) (1,85 g, 3,69 mmol) trong DMF (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung iotmetan (0,254 ml, 4,06 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp thô bằng nước, sau đó pha loãng trong EtOAc và nước và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,57 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 514,5/516,4 $[M+1]^+$, t_R = 1,56 phút.

Bước 10: Tert-butyl (((2S,3R)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX)

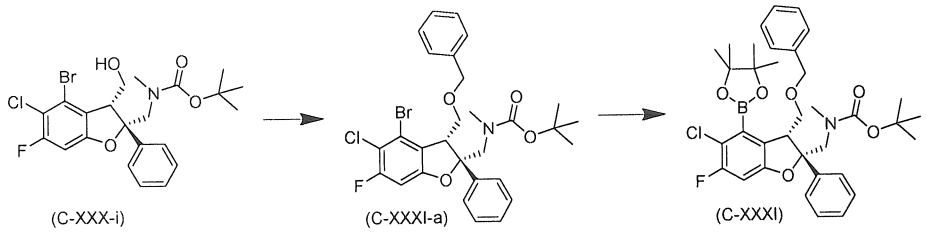
Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,178 g, 0,218 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX-j) (1,44 g, 2,18 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,831 g, 3,27 mmol) và kali hydroxit (0,306 g, 5,45 mmol) trong toluen (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung thêm bis(pinacolato)dibo (0,388 g, 1,527 mmol) và kali hydroxit (0,184 g, 3,27 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,07 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 562,4 $[M+H]^+$, t_R =1,53 phút.

Tổng hợp tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXXI):



(C-XXXI)

Sơ đồ phản ứng C-XXXI:



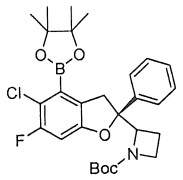
Bước 1: Tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXXI-a)

Bổ sung natri hydrua (0,204 g, 5,09 mmol, dịch phân tán 60% trong dầu khoáng) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (((2S,3R)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX-i) (2,00 g, 3,39 mmol) trong DMF (25 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung benzyl bromua (0,444 ml, 3,73 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,76 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 490,4/492,5 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R =1,65 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXXI)

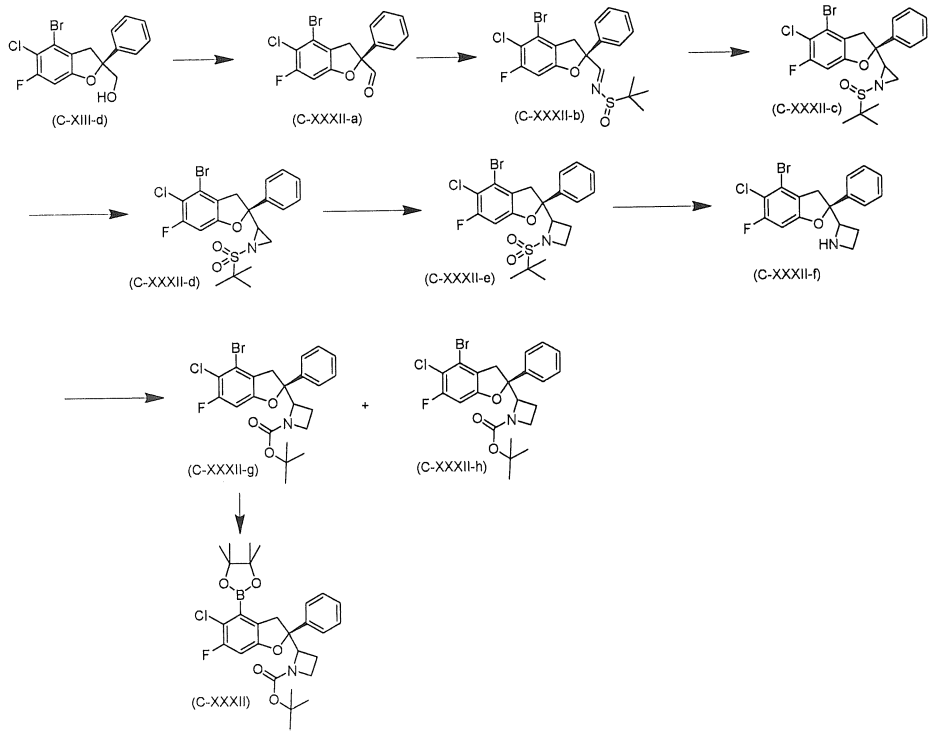
Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,269 g, 0,33 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXXI-a) (1,95 g, 3,30 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,257 g, 4,95 mmol) và kali hydroxit (0,555 g, 9,90 mmol) trong toluen (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,85 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 638,7 $[M+H]^+$, t_R =1,68 phút.

Tổng hợp tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXII)



(C-XXXII)

Sơ đồ phản ứng C-XXXII:



(C-XIII-d) (C-XXXII-a) (C-XXXII-b) (C-XXXII-c) (C-XXXII-d) (C-XXXII-e) (C-XXXII-f) (C-XXXII-g) (C-XXXII-h) (C-XXXII)

Bước 1: (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXII-a)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (12,7 ml, 179 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (7,8 ml, 89 mmol) trong DCM (150 ml). Sau 30 phút, bổ sung dung dịch của (S)-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII-d) (20 g, 55,9 mmol) trong DCM (150 ml) sau đó là TEA (39 ml, 280 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, sau đó dập tắt bằng nước muối (250 ml). Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM (2 x 150 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (250 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (21 g) dưới dạng chất rắn không màu, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 399,1 / 401,2 $[M+format]^-$, t_R =1,27 phút.

Bước 2: ((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXII-b)

Ở nhiệt độ phòng, hòa tan (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXII-a) (5 g, 8,44 mmol, 60%) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,13 g, 9,28 mmol) trong DCE (211 ml). Bổ sung từng giọt tetraisopropoxytitanium (4,5 ml, 15,2 mmol) và gia nhiệt dung dịch này lên 60°C dưới Ar. Sau 1 giờ, bổ sung thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,41 g, 3,4 mmol) và tetraisopropoxytitanium (1,44 g, 5,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm trong thời gian 30 phút để hoàn thành sự biến đổi. Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Hyflo và H_2O (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,1 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 458,0/460,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,47/1,48 phút.

Bước 3: 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfinyl)aziridin (C-XXXII-c)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung natri hydrua (1,1 g, 26,2 mmol, 60%) vào dung dịch của trimetylsulfoxonium iodua (5,76 g, 26,2 mmol) trong DMSO (81 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch thu được như vậy trong vòng 5 phút vào dung dịch của ((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXII-b) (5,0 g, 6,54 mmol, 60%) trong toluen (40 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6 g) dưới dạng bọt không màu, dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 472,0/474,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,43/1,44/1,45 phút.

Bước 4: 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)aziridin (C-XXXII-d)

Xử lý dung dịch của 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert butylsulfinyl)aziridin (C-XXXII-c) (2,6 g, 5,5 mmol, 50%) trong DCM (110 ml) bằng mCPBA (2,1 g, 8,25 mmol, 70 %) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4

khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g) dưới dạng bọt không màu dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1, không ion hóa, t_R = 1,42/1,45 phút.

Bước 5: 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXII-e)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung natri hydrua (0,6 g, 14,2 mmol, 60%) vào dung dịch của trimetylsulfoxonium iodua (3,12 g, 14,2 mmol) trong DMSO (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch thu được như vậy trong vòng 5 phút vào dung dịch của 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXII-d) (1,73 g, 3,54 mmol) trong DMSO (25 ml). Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 501,9/503,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,44/1,50 phút.

Bước 6: 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin (C-XXXII-f)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung axit trifuorometansulfonic (1 ml, 10,7 mmol) vào dung dịch của 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXII-e) (1,8 g, 3,58 mmol) trong DCM (72 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Bổ sung dung dịch NaOH 1 M. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g) dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 381,9/383,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,87/0,94 phút.

Bước 7: Tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXII-g và C-XXXII-h)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung TEA (1,5 ml, 11 mmol) và Boc-anhydrua (0,88 g, 4,02 mmol) vào dung dịch của 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-

yl)azetidin (C-XXXII-f) (1,4 g, 3,66 mmol) trong dioxan (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn thu được được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang riêng rẽ.

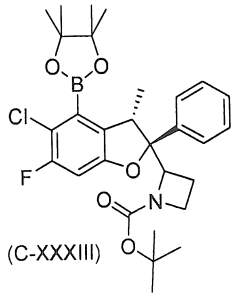
Đồng phân không đối quang 1 (C-XXXII-g): tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (340 mg, nhựa màu vàng). UPLC-MS 1: m/z 482,0/484,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,57 phút.

Đồng phân không đối quang 2 (C-XXXII-h): tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (350 mg, nhựa màu vàng). UPLC-MS 1: m/z 480,0/481,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,50 phút.

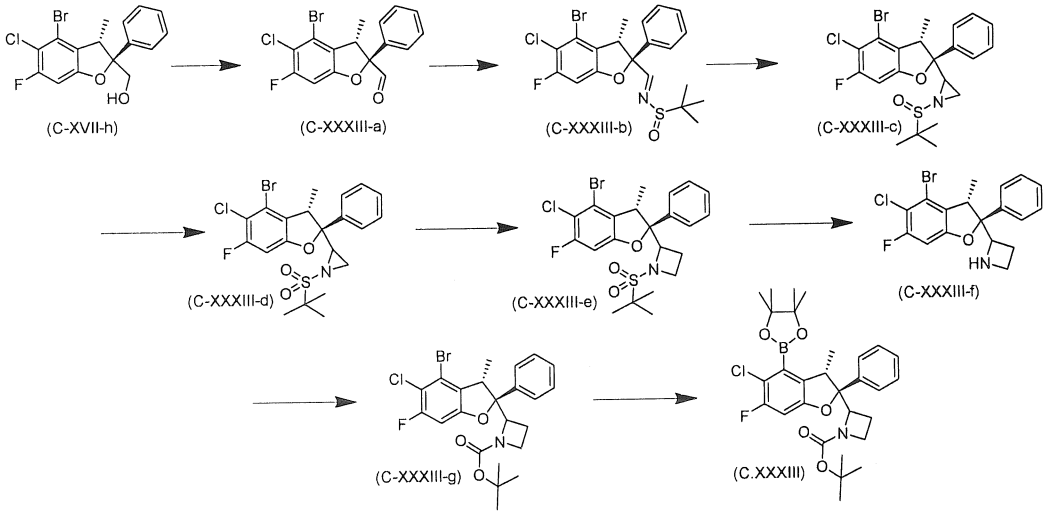
Bước 8: Tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXII)

Sục huyền phù của tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXII-g) (340 mg, 0,74 mmol), bis(pinacolato)dibo (268 mg, 1,05 mmol), kali axetat (207 mg, 2,11 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (58 mg, 0,07 mmol) trong toluen (1,8 ml) với Ar, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, lọc qua Hyflo và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien 5% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg) dưới dạng bọt rắn. UPLC-MS 1: m/z 530,1/532,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,60 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 của azetidin chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXIII)



Sơ đồ phản ứng C-XXXIII:



Bước 1: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIII-a)

Hợp chất nêu ở đề mục (13,2 g, bọt màu vàng) được thu lấy từ ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII-h) (12 g, 32,3 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất (CXXXII-a). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,93 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 4H), 3,89 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 367,0/366,8 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 phút

Bước 2: N-((E)-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXIII-b)

Ở nhiệt độ phòng, dưới Ar, bổ sung từng giọt $Ti(OiPr)_4$ (12,8 g, 45,3 mmol) vào hỗn hợp này của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIII-a) (15,5 g, 25,2 mmol, 60%) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (3,35 g, 27,7 mmol) hòa tan trong DCE (500 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C. Sau 1 giờ, bổ sung thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,34 g, 11,10 mmol) và

$Ti(OiPr)_4$ (5,15 g, 18,10 mmol). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 90 phút. Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Hyflo và H_2O (50 ml) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,3 g, nhựa màu vàng) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 472,1/473,9 $[M+H]^+$. t_R = 1,46/1,49 phút.

Bước 3: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfinyl)aziridin (C-XXXIII-c)

Bổ sung natri hydrua (3,98 g, 100 mmol, 60%) vào dung dịch của trimetylsulfoxonium iodua (21,9 g, 100 mmol, 68%) trong DMSO (310 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch thu được như vậy trong vòng 5 phút vào dung dịch của N-((E)-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXIII-b) (17,3 g, 24,90 mmol, 68%) trong toluen (155 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,9 g, bọt không màu) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 486,0/488,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,49 phút.

Bước 4: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)aziridin (C-XXXIII-d)

Xử lý dung dịch của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfinyl)aziridin (C-XXXIII-c) (10,9 g, 17,91 mmol, 80%) trong DCM (360 ml) bằng mCPBA (6,62 g, 26,9 mmol, 70 %) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,7 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1, không ion hóa, t_R = 1,46 phút.

Bước 5: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXIII-e)

Bổ sung natri hydrua (2,60 g, 65,1 mmol, 60%) vào dung dịch của trimetylsulfoxonium iodua (14,32 g, 65,1 mmol) trong DMSO (190 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch thu được như vậy trong vòng 5 phút vào dung dịch của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)aziridin (C-XXXIII-d) (8,7 g, 16,3 mmol) trong DMSO (115 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,7 g) dưới dạng nhựa màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R = 1,51 phút.

Bước 6: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin (C-XXXIII-f)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung axit triflometansulfonic (3,96 ml, 44,8 mmol) vào dung dịch của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXIII-e) (11,7 g, 14,9 mmol, 66%) trong DCM (300 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung axit triflometansulfonic (3,96 ml, 44,8 mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 60 phút để hoàn thành sự biến đổi. Bổ sung dung dịch NaOH 1 M. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,1 g) dưới dạng bọt màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 396,0/398,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 phút.

Bước 7: Tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXIII-g)

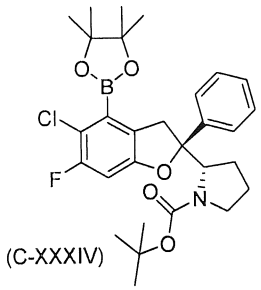
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung TEA (5 ml, 36,0 mmol) và Boc-anhydrua (2,90 g, 13,2 mmol) vào dung dịch của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)azetidin (C-XXXIII-f) (7,1 g, 12,0 mmol, 67%) trong dioxan (65 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời

gian 3 giờ. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,36 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 496,0/497,9 $[M+H]^+$, t_R =1,60 phút.

Bước 8: Tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXIII)

Sục huyền phù của tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXIII-g) (4,36 g, 8,25 mmol), bis(pinacolato)dibo (3,14 g, 12,37 mmol), kali axetat (2,4 g, 24,7 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (675 mg, 0,825 mmol) trong toluen (21 ml) với Ar và sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, lọc qua Hyflo và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 544,3/546,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 của azetidin chưa được gán.

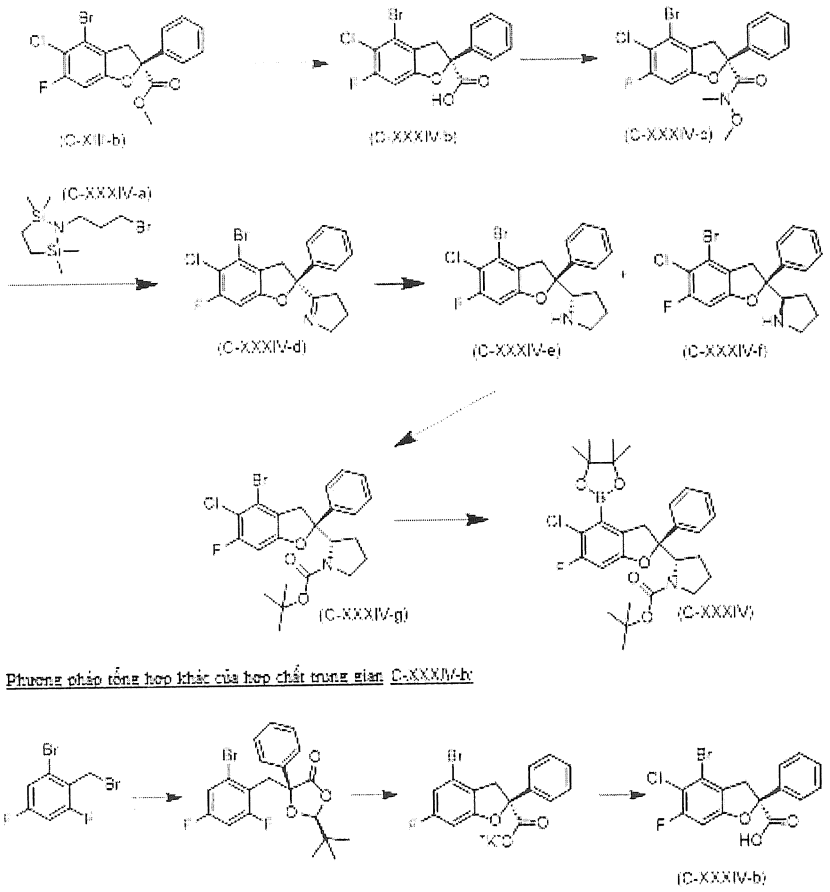
Tổng hợp tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV)



(C-XXXIV)

Sản phẩm nêu ở đề mục có thể được tổng hợp thông qua các con đường sau đây:

Sơ đồ phản ứng C-XXXIV-1:



Tổng hợp 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung TEA (172 ml, 1233 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-bromopropan-1-amin trong DCM (623 ml). Sau 5 phút, bổ sung từng giọt dung dịch của 1,2-bis(clodimetylsilyl)etan (97g, 452 mmol) trong DCM (200 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc. Sau đó khuấy nguyên liệu thô, được tái tạo huyền phù trong pentan (500 ml), trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite và cô. Tái tạo huyền phù nguyên liệu thô trong pentan (200 ml) và xử lý theo cùng cách như đã nêu. Sản phẩm được phân lập dưới dạng chất lỏng không màu mà được lọc và làm khô dưới HV trong thời gian 2 phút. Hợp chất nêu ở đề mục (107 g) được sử dụng như vậy mà không tinh chế thêm và được lưu trữ chỉ trong khoảng thời gian hạn chế. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3,53 – 3,49 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,90 – 1,85 (m, 2H), 0,66 (s, 4H), 0,05 (s, 12H).

Bước 1: Axit (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXIV-b)

Bổ sung $LiOH.H_2O$ (3,40 g, 42,0 mmol) vào dung dịch của (S)-metyl 4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XIII-a) (15,00 g, 38,9 mmol) trong dioxan (70 ml) và nước (70 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 17 giờ. Bổ sung HCl 2 N (100 ml) và chiết huyền phù màu trắng thu được bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,2 g). ^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,73 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 16,4, 1,3 Hz, 1H), 358 (dd, J = 16,0, 2,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 369,1/371,9 $[M-H]^-$, t_R = 1,12 phút

Bước 2: (S)-4-brom-5-clo-6-flo-N-metoxy-N-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXXIV-c)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung liên tiếp DIPEA (21,3 ml, 122 mmol), *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (3,57 g, 36,6 mmol), DMAP (0,19 g, 1,53 mmol) và HATU (13,92 g, 36,6 mmol) vào dung dịch của axit (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXIV-b) (12,6 g, 30,5 mmol) trong dioxan (500 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi cô dưới áp suất giảm hòa tan phần cặn trong EtOAc (500 ml) và rửa tiếp bằng nước (200 ml), HCl 1 N (150 ml), NaOH 1 N (150 ml) và nước muối (200 ml). Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; hexan/EtOAc; 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,83 g). UPLC-MS 1: m/z 414,1 / 416,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 phút.

Bước 3: (S)-5-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrol (C-XXXIV-d)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung 60 ml dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (89 g, 316 mmol) trong Et_2O (300 ml) vào huyền phù của magie (8,3 g, 343 mmol) trong Et_2O (150 ml), sau đó là iot (4,58 g, 18,04 mmol). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dưới dòng hồi lưu. Bổ sung phần còn lại của dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin trong Et_2O (240 ml) trong vòng 27 phút dưới dòng hồi lưu. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng dưới dòng hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung hỗn hợp thu được như vậy ở nhiệt độ phòng trong vòng 15 phút vào dung dịch của (S)-4-brom-5-clo-6-flo-N-metoxy-N-metyl-2-phenyl-

2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXXIV-c) (37,4 g, 90 mmol) trong THF (300 ml). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch axit xitric 2 N (600 ml), trung hòa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (1200 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 1000 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Sau đó xử lý phần cặn màu vàng bằng MeOH (50 ml) và khuấy huyền phù màu trắng thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH (20 ml) để thu được sản phẩm mong muốn. Sau khi cô dịch cái, xử lý sản phẩm thô theo cách tương tự. Cô dịch cái thu được và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc 95:5). Tổng cộng sản phẩm nêu ở đề mục (26,43 g) được thu lấy dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 16,1, 1,4 Hz, 1H), 3,30 (dd, dưới đỉnh d6-DMSO), 3,90 – 3,75 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,12 (m, 2H), 1,90 – 1,71 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 394,2 / 396,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 phút

Bước 4: (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIV-e) và (R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIV-f)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng phần natri borohydrua (8,1 g, 212 mmol) trong vòng 5 phút vào dung dịch của (S)-5-(4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrol (C-XXXIV-d) (27,9 g, 70,7 mmol) trong THF/MeOH (220 ml, tỉ lệ 1:1). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (400 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 1000 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (400 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (18,7 g) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 1: m/z 396,2 / 398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 phút và 0,91 phút.

Đưa hỗn hợp đồng phân không đối quang (18,7 g) vào SFC bất đối xứng (ChiralPak IG, 250×30mm I.D., 10 µm. CO_2/IPA (amoniac 0,1%) 1:1, 38°C, tốc độ dòng chảy: 60 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân không đối quang với lượng dư chất đồng phân không đối quang >99%:

(S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIV-e) (11,69 g): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IG 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 6,92 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 16,1, 1,9 Hz, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 1,63 – 1,28 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 396,2 / 398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc tinh thể tia x của muối clorua của hợp chất nêu ở đề mục.

Đồng phân không đối quang khác (R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIV-f) (5,70 g): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IG 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/IPA (DEA 0,05%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 2,87 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 16,0, 1,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 16,1, 1,6 Hz, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 1H), 1,54 – 1,31 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 396,2 / 398,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,86 phút

Bước 5: Tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-g)

Ở nhiệt độ phòng và dưới Ar bổ sung Boc-anhydrua (6,71 g, 30,7 mmol) và TEA (7,8 ml, 55,9 mmol) vào dung dịch của (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIV-e) (11,1 g, 27,9 mmol) trong THF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml). Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc (2 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (400 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,2 g), dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 – 7,27 (m, 5H), 7,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 4,22 – 3,85 (m, 1H), 3,48 – 3,31 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,56 – 1,21 (m, 10H), 1,10 – 0,65 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 440,3/442,3 $[M-tBu+H]^+$, t_R = 1,63 phút

Bước 6: Tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV)

Sục huyền phù của tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-g) (14,2 g, 28,6 mmol), bis(pinacolato)dibo (10,9 g, 42,9 mmol), kali axetat (8,4 g, 86 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (2,3 g, 2,86 mmol) trong toluen (100 ml) với Ar, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM ở nhiệt độ phòng, lọc qua Celite và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,4 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 588,5 $[M+format]^-$, t_R = 1,65 phút.

Phương pháp tổng hợp khác của hợp chất trung gian C-XXXIV-b:

Bước 1: (2S,5S)-5-(2-brom-4,6-diflobenzyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung (2S,5S)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (CAS 81036-97-7) (28,2 g, 128,2 mmol) vào dung dịch của 1-brom-2-(bromometyl)-3,5-diflobenzen (CAS 1807193-40-3) (70,9 mmol) trong THF (250 ml). Làm lạnh hỗn hợp này xuống -10,0°C và bổ sung từ từ dung dịch của LiHMDS (108,1 g, 116 mmol, 1M trong THF) trong thời gian 1,5 giờ. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ nữa. Bổ sung dung dịch NH_4Cl 20% (220 ml). Chiết hỗn hợp bằng MTBE (200 ml) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Pha hữu cơ được phân tách và cô một phần để thu được dung dịch của sản phẩm nêu ở đề mục trong MTBE. UPLC-MS 1: t_R = 1,52 phút.

Bước 2: Kali (S)-4-brom-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat

Pha loãng dung dịch của (2S,5S)-5-(2-brom-4,6-diflobenzyl)-2-(tert-butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on trong MTBE (103,11 mmol) với THF (400 ml) và làm lạnh ở nhiệt độ 0±5°C. Bổ sung tBuOK (34,7 g, 309,3 mmol) trong vòng 30 phút, để cho hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl 10% (220 ml). Chiết hỗn hợp bằng isopropyl axetat, sau đó khuấy trong thời gian 1 giờ. Pha hữu cơ được phân tách và cô một phần. Trao đổi tăng dần THF bằng isopropyl axetat bằng cách bổ sung lặp đi lặp lại IPAC và cô một phần. Sau đó làm lạnh hỗn hợp

xuống 10°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Lọc chất rắn ra và tái kết tinh bằng isopropyl axetat để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (34 g) dưới dạng chất rắn không màu.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 7,05 (ddd, J = 15,8, 9,3, 2,2 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 18,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 335,0/337,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,07 phút

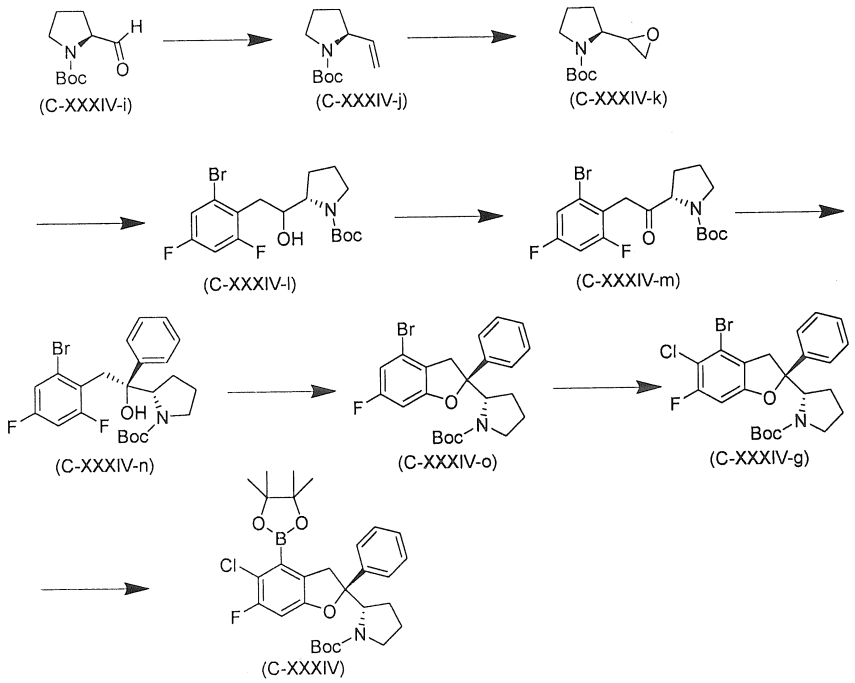
Bước 3: Axit (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXIV-b)

Ở nhiệt độ 0±5°C, bổ sung p-TsOH (21,3 g, 112 mmol) và N-closucxinimit (11,68 g, 87,5 mmol) vào dung dịch của kali (S)-4-brom-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (30 g, 80,0 mmol) trong ACN (255 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Khi hoàn thành, bổ sung nước (150 ml). Bổ sung từ từ dung dịch trong nước Na_2SO_3 10% ở nhiệt độ 0-10°C. Bổ sung TBME (150 ml) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 0,5 giờ. Hai pha được phân tách. Bổ sung toluen vào pha nước (150 ml) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 0,5 giờ. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng dung dịch HCl 2N (60 ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ. Pha hữu cơ được phân tách và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 91%.

Hòa tan phần cặn thu được trong THF (200 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này lên 60-65°C và bổ sung dung dịch của (R)-(+)-phenyletylamin (6,95 g) trong THF (40 ml) trong thời gian 30 phút. Giữ hỗn hợp này có khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó từ từ làm nguội xuống nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Lọc hỗn hợp này. Rửa chất rắn bằng THF (24 ml), và sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ dưới áp suất giảm để thu được muối (R)-(+)-phenyletylamin của sản phẩm nêu ở đề mục (21,1 g) mà được tạo huyền phù trong toluen (105 ml) và nước (30 ml). Bổ sung từ từ dung dịch HCl đặc (6,4 g) ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp này. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 0,5 giờ. Pha nước được phân tách. Rửa pha hữu cơ bằng nước (20 ml), và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được dung dịch của sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng muối (R)-(+)-phenyletylamin với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 99%. Bổ sung từ từ muối này (60,0 g, 121,8 mmol) vào dung dịch của NaOH (7,5 g) trong nước (375 ml). Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó chiết hai lần bằng DCM (2 x 250 ml). Bổ sung DCM (200 ml)

vào lớp nước và điều chỉnh độ pH đến pH=1 bằng HCl trong nước 2 N ở nhiệt độ 0-5°C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM (200 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng axit tự do.

Sơ đồ phản ứng C-XXXIV-2:



Bước 1: Tert-butyl (S)-2-vinylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-j)

Ở nhiệt độ phòng, dưới khí nitơ, khuấy huyền phù của Ph_3PCH_3Br (161,4 g, 451,7 mmol) và KO^tBu (50,7 g, 451,7 mmol) trong THF (500 ml) trong thời gian 4 giờ, sau đó làm lạnh xuống -70°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của (*S*)-tert-butyl 2-formylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-i) (75,0 g, 376 mmol) trong THF (150 ml) trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới -20°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung NH_4Cl 20 % theo khối lượng (200 ml) và lớp hữu cơ được phân tách. Chiết lớp nước bằng EtOAC (100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được dầu màu vàng nhạt. Bổ sung heptan (400 ml) và khuấy mạnh huyền phù thu được ở nhiệt độ 0~5°C trong thời gian 1 giờ và lọc. Làm khô dịch lọc dưới HV để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (76 g) dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước 2: Tert-butyl (2S)-2-(oxiran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-k)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới khí nitơ, bổ sung từng phần mCPBA (155,4 g, 693,5 mmol, 77% khối lượng/khối lượng) vào tert-butyl (S)-2-vinylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-j) (76 g, 424 mmol) hòa tan trong DCM (700 ml), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung từ từ dung dịch của $Na_2S_2O_3$ (48,6 g, 385,3 mmol) trong nước (300 ml) để dập tắt lượng dư của mCPBA. Bổ sung Na_2CO_3 bão hòa trong nước (200 ml) để điều chỉnh độ pH đến 7-8. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM (100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ 5% (100 ml), sau đó bằng nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến thể tích bằng khoảng 100 ml. Bổ sung heptan (600 ml) và lọc huyền phù thu được. Cô dịch lọc và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel với *n*-heptan/EtOAc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (62 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tert-butyl (2S)-2-(2-(2-brom-4,6-diflophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-l)

Ở nhiệt độ -70°C, dưới khí nitơ, bổ sung từng giọt *i*PrMgCl (190 ml, 2,0 M trong THF, 102,8 mmol) trong thời gian 30 phút vào dung dịch của 1-brom-3,5-diflo-2-iotbenzen (120,5 g, 377,9 mmol) trong THF (800 ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong từ -40°C đến -35°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng bổ sung nhanh CuI (11,1 g, 58,1 mmol) trong một phần. Bổ sung từng giọt dung dịch của tert-butyl (2S)-2-(oxiran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-k) (62 g, 290,7 mmol) trong THF (100 ml) trong vòng 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong từ -40°C đến -30°C. Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Bổ sung cẩn thận NH_4Cl trong nước 20 % theo khối lượng (700 ml) để dập tắt phản ứng sau đó là MTBE (400 ml). Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng MTBE (200 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối 20 % theo khối lượng (300 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (118 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (dt, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 3,01 – 2,78 (m, 2H), 2,14 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{12}H_{15}BrF_2NO$ $[M\text{-}Boc]^+$ 306,0300, tìm ra 306,0292.

Bước 4: Tert-butyl (S)-2-(2-(2-brom-4,6-diflophenyl)axetyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-m)

Ở nhiệt độ phòng, dưới khí nitơ, bổ sung từng giọt dung dịch của tert-butyl (2S)-2-(2-(2-brom-4,6-diflophenyl)-1-hydroxyetyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-l) (118 g, 290 mmol) trong DCM (700 ml) trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng vào dung dịch của periodinan Dess-Martin (135,5 g, 319,5 mmol) trong DCM (700 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút. Khi hoàn thành phản ứng bổ sung dung dịch của Na_2SO_3 (58,6 g) trong nước (300 ml) cẩn thận để dập tắt phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở từ 0 đến 5°C. Bổ sung Na_2CO_3 15 % theo khối lượng (350 ml) để điều chỉnh độ pH đến 7-8 trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng DCM (500 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ 5 % theo khối lượng (300 ml) sau đó bằng nước muối 20 % theo khối lượng (300 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; heptan/MTBE; gradien: từ 3% đến 20% MTBE) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (75 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 0,3H), 4,37 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 0,7H), 4,08 – 3,86 (m, 2H), 3,67 – 3,39 (m, 2H), 2,35 – 2,05 (m, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,48 (s, 2,7H), 1,47 (s, 6,3H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{12}H_{13}BrF_2NO$ [M-Boc]$^+$ 304,0143, tìm ra 303,9271.

Bước 5: Tert-butyl (S)-2-((S)-2-(2-brom-4,6-diflophenyl)-1-hydroxy-1-phenyletyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-n)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới khí nitơ bổ sung từng giọt PhMgBr (40 ml, 128,6 mmol, 2,5 M trong Et_2O) trong thời gian 30 phút vào tert-butyl (S)-2-(2-(2-brom-4,6-diflophenyl)axetyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-m) (26 g, 64,3 mmol) trong hỗn hợp của DCM (260 ml) và heptan (260 ml), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở -5-0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút trước khi dập tắt nó bằng cách bổ sung từ từ NH_4Cl bão hòa trong nước (150 ml). Bổ sung MTBE (200 ml) và lớp hữu cơ được phân tách. Chiết lớp nước bằng MTBE (200 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối 20 % theo khối lượng (300 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; heptan/MTBE; gradien: từ 2% đến 3% MTBE) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (14 g), dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 2H), 7,31 (dt, J =

8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 4,42 – 4,19 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,41 – 1,21 (m, 2H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{23}H_{27}BrF_2NO_3$ $[M+H]^+$ 482,1137, tìm ra 481,9654.

Bước 6: Tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-o)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới khí nitơ, bổ sung từng giọt KO*t*Bu (37,3 ml, 37,3 mmol, 1 M trong THF) trong vòng 15 phút vào dung dịch của tert-butyl (S)-2-((S)-2-(2-brom-4,6-diflophenyl)-1-hydroxy-1-phenyletyl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-n) (15 g, 31,1 mmol) trong THF (150 ml), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở -5-0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -5-0 °C trong thời gian 30 phút. Khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp với MTBE (200 ml) và dập tắt bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ trong nước 5 % theo khối lượng (150 ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở -5-0 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -5-0 °C. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng MTBE (200 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (14,3 g) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,28 (m, 5H), 6,98 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 4,19 – 3,78 (m, 1H), 3,44 – 3,19 (m, 2H), 2,91 – 2,72 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,35 (s, 2H), 1,34 (s, 7H), 1,28 – 1,21 (m, 1H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{18}H_{18}BrFNO$ $[M\text{-}Boc]^+$ 362,0550, tìm ra 361,9654.

Bước 7: Tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-g)

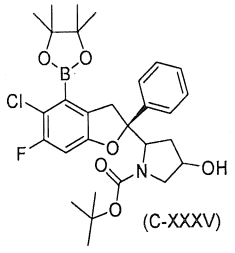
Ở nhiệt độ 0°C, dưới khí nitơ, bổ sung p-TsOH (6,9 g, 36,3 mmol) và N-closucxinimit (4,85 g, 36,3 mmol) vào dung dịch của tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-o) (14 g, 30,3 mmol) trong ACN (280 ml) và THF (140 ml), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở -8-0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -8-0 °C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng MTBE (200 ml) và dập tắt bằng cách bổ sung Na_2CO_3 trong nước 6 % theo khối lượng (150 ml). Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước bằng MTBE (200 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2CO_3 trong nước 6 % theo khối lượng, nước muối, làm khô

trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; heptan/MTBE; MTBE 5%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (14 g), dưới dạng bọt màu vàng nhạt.

Bước 8: Tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV).

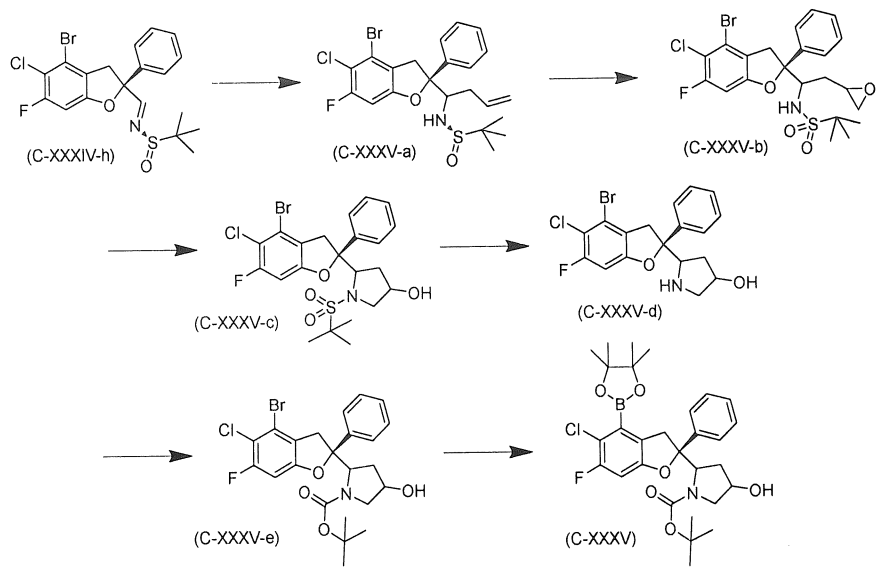
Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 250 ml với tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV-g) (20,0 g, 40,26 mmol), bis(pinacolato)dibo (13,3 g, 52,34 mmol), KOAc (11,9 g,120,77 mmol) và toluen (140 ml). Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong thời gian 20 phút. Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (2,4 g, 3,22 mmol) dưới khí nitơ trong một phần. Gia nhiệt hỗn hợp này lên 100°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng, lọc qua Celite và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/MTBE 5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,5) dưới dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,34 – 3,98 (m, 1H), 3,45 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 3,06 – 2,83 (m, 1H), 2,09 – 1,78 (m, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (s, 12H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{29}H_{37}BClFNO_5$ $[M+H]^+$ 544,2432, tìm ra 544,2897.

Tổng hợp tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXV)



(C-XXXV)

Sơ đồ phản ứng C-XXXV:



Bước 1: (R)-N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXV-a)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung từng giọt alylmagie bromua (15 ml, 15 mmol, 1 M trong Et_2O) vào dung dịch của (R)-N-((E)-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXIV-h, được điều chế từ aldehyt C-XXXII-a và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit bằng cách sử dụng $Ti(OEt)_4$ dưới dạng axit Lewis) (3,0 g, 3,27 mmol) trong DCM (17 ml). Khuấy RM ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng sau đó trung hòa bằng dung dịch HCl 2 N. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 5% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,0 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 500,2 / 502,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 phút.

Bước 2: N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(oxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXV-b)

Ở nhiệt độ phòng, xử lý dung dịch của (R)-N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXVa) (1,00 g, 1,92 mmol) trong DCM (38 ml) bằng mCPBA (1,42 g, 5,75 mmol, 70 %). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silic dioxit; DCM/MeOH; gradien từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (930 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1, m/z 532,1/534,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 phút.

Bước 3: 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)pyrolidin-3-ol (C-XXXV-c)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung K_2CO_3 (637 mg, 4,6 mmol) vào dung dịch của N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(oxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXV-b) (930 mg, 1,54 mmol, 88%) trong DMF (15 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (1,1 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 2: m/z 576,1 /578,1 $[M+format]^-$, t_R = 6,52/6,68/6,76/6,82 phút.

Bước 4: 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXV-d)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung axit triflometansulfonic (0,40 ml, 4,61 mmol) vào dung dịch của 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)pyrolidin-3-ol (C-XXXV-c) (1,10 g, 1,54 mmol, 90%) trong DCM (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 90 phút. Bổ sung dung dịch NaOH 1 M. Chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (800 mg) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 412,2/414,1 $[M+H]^+$, t_R =0,84/0,86 phút.

Bước 5: Tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXV-e)

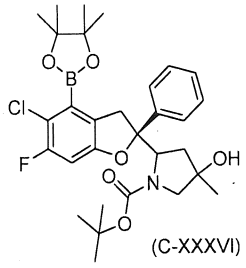
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung TEA (0,65 ml, 4,6 mmol) và Boc-anhydrua (370 mg, 1,7 mmol) vào dung dịch của 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXV-d) (800 mg, 1,54 mmol, 80%) trong dioxan (8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày. Bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 15% EtOAc) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (620 mg) dưới dạng bọt màu hơi vàng. UPLC-MS 1: m/z 512,3/514,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,41/1,42/1,46/1,47 phút.

Bước 6: Tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXV)

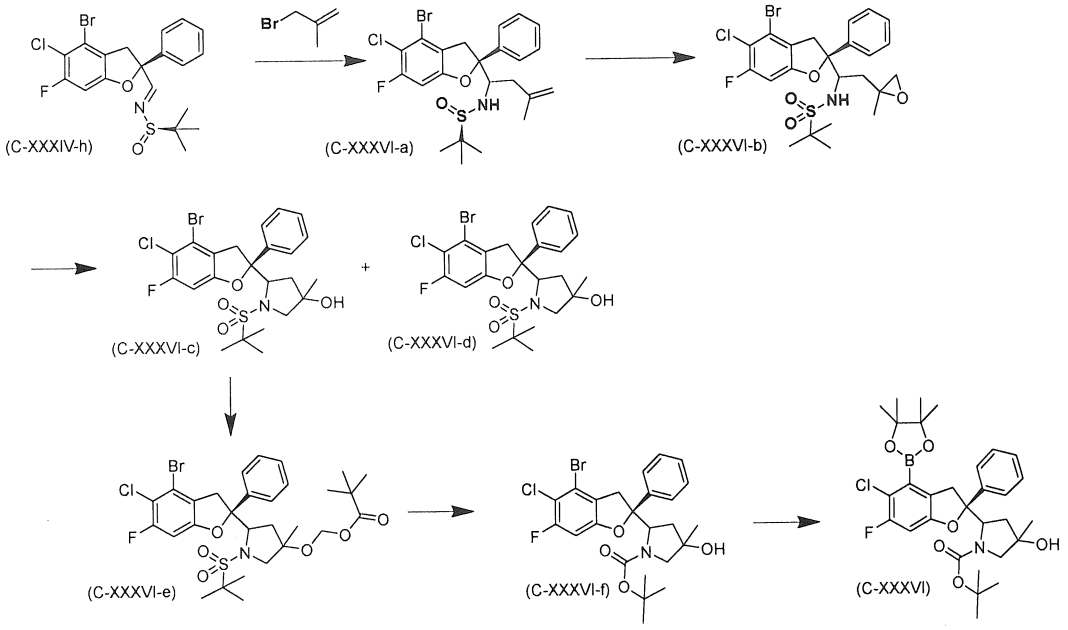
Sục huyền phù của tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXV-e) (610 mg, 1,15 mmol), bis(pinacolato)dibo (440 mg, 1,73 mmol), kali axetat (340 mg, 4,46 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (94 mg, 0,115 mmol) trong toluen (2 ml) với Ar, sau đó khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, lọc qua Hyflo và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 10% đến 30% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (600 mg) dưới dạng bọt rắn. UPLC-MS 1: m/z 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,47/1,49/1,51 phút.

Tổng hợp tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVI)



(C-XXXVI)

Sơ đồ phản ứng C-XXXVI:



Bước 1: (R)-N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-metylbut-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXVI-a)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch của 3-brom-2-metylprop-1-en (0,45 g, 3,37 mmol) trong Et_2O (5 ml) và 2 giọt metyliodua vào huyền phù của bột magie (1,23 g, 50 mmol) trong Et_2O (5 ml). Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch còn lại của 3-brom-2-metylprop-1-en (4,10 g, 30,3 mmol) trong Et_2O (20 ml) trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới 35°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch thu được như vậyở nhiệt độ phòng vào dung dịch của (R)-N-((E)-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXIV-h) (1,7 g, 3,37 mmol) trong Et_2O (24 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Sau đó trung hòa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 2 M và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (1,9 g). UPLC-MS 1: m/z 514,2/516,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,46/1,48 phút.

Bước 2: *N*-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(2-metyloxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXVI-b)

Ở nhiệt độ phòng, xử lý dung dịch của (R)-N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-metylbut-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXVI-a) (4,1 g, 6,29 mmol, 79%) trong DCM (125 ml) bằng mCPBA (4,65 g, 18,9

mmol, 70 %). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; DCM/MeOH; gradien từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (3,06 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 2: m/z 544,1/546,1 $[M-H]^-$, t_R = 7,28/7,33 phút.

Bước 3: 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-ol (C-XXXVI-c và C-XXXVI-d)

Bổ sung K_2CO_3 (1,99 g, 14,4 mmol) vào dung dịch của N-(1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(2-metyloxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXVI-b) (3,05 g, 4,80 mmol, 86%) trong DMF (45 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn ra. Sau khi cô tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hai đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Đồng phân không đối quang C-XXXVI-c (420 mg) : UPLC-MS 1: m/z 590,2/592,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,33 phút.

Đồng phân không đối quang C-XXXVI-d: (1,0 g) : UPLC-MS 1: m/z 590,2/592,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,40 phút.

Bước 4: ((5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-yl)oxy)metyl pivalat (C-XXXVI-e)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung NaH (35,3 mg, 0,88 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-ol (C-XXXVI-c) (420 mg, 0,77 mmol) trong THF (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng 0°C trong thời gian 45 phút. Sau đó bổ sung clometyl pivalat (0,13 ml, 0,85 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung thêm NaH (35,3 mg, 0,88 mmol, 60% trong dầu khoáng) sau đó là clometyl pivalat (130 mg, 0,85 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 24 giờ nữa trước khi dập tắt nó bằng nước. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (600 mg) dưới dạng bọt không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 677,3/679,3 $[M+OH]^+$, t_R = 1,57 phút.

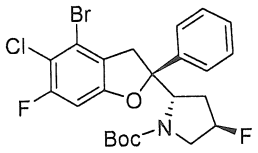
Bước 5: Tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVI-f)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung axit triflometansulfonic (0,20 ml, 2,30 mmol) vào dung dịch của ((5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-yl)oxy)metyl pivalat (C-XXXVI-e) (508 mg, 0,77 mmol) trong DCM (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ phòng trước khi dập tắt nó bằng dung dịch NaOH 1 M. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất trung gian 5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol (800 mg, UPLC-MS 1 : m/z 426,1/428,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,00 phút) mà được tái hòa tan trong DCM (15 ml). Bổ sung TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) và Boc-anhydrua (250 mg, 1,2 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 526,2/528,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 phút.

Bước 6: Tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVI)

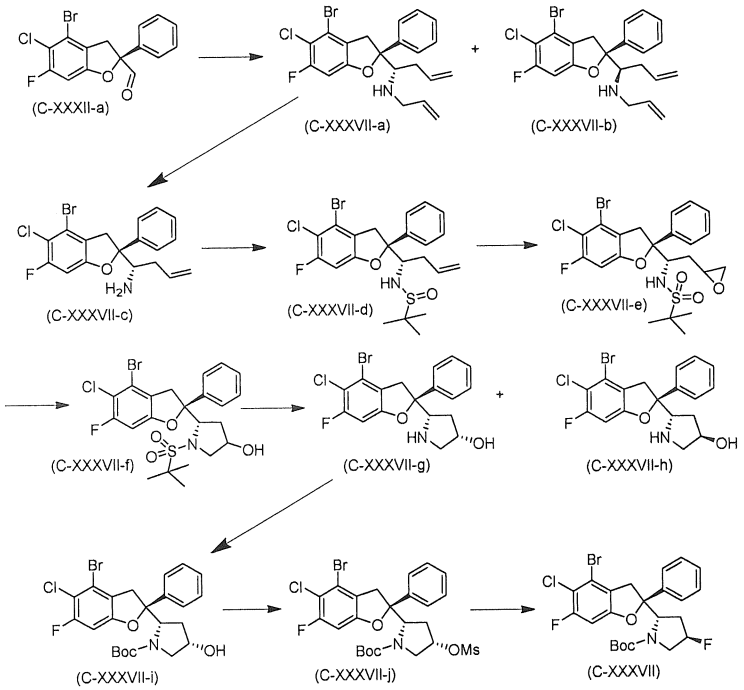
Sục huyền phù của tert-butyl 2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVI-f) (200 mg, 0,35 mmol), bis(pinacolato)dibo (134 mg, 0,53 mmol), kali axetat (105 mg, 1,06 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (29 mg, 0,035 mmol) trong toluen (0,9 ml) với Ar, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng toluen, lọc qua Hyflo và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg) dưới dạng bọt. UPLC-MS 1: m/z 574,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 và vị trí C-4 của pyrolidin chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII)



(C-XXXVII)

Sơ đồ phản ứng C-XXXVII:



Bước 1: (S)-N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-a) và (R)-N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-b)

Dưới Ar, bổ sung alylamin (13 ml, 173 mmol) và AcOH (2 ml, 34,5 mmol) vào dung dịch có khuấy của ((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXII-a) (12,3 g, 34,5 mmol) trong DCM (75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng và cô. Hòa tan hợp chất trung gian thô trong THF (75 ml) và bổ sung dung dịch của alyl magie bromua trong Et_2O (52 ml, 52 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl (200 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 200 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (150 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Đưa sản phẩm thô đi sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 6% EtOAc) để thu được hai đồng phân không đối quang riêng rẽ:

(S)-N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-a) (6,1 g): UPLC-MS 1: m/z 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,51 phút.

(R)-N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-b) (5,7 g): UPLC-MS 1: m/z 436,1/438,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 phút.

Bước 2: (S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-c)

Dưới Ar, bổ sung axit N,N'-dimetylbarbituric (6,54 g, 41,9 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,161 g, 0,140 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-a) (6,1 g, 14,0 mmol) trong DCM (75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 35% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (5,7 g). UPLC-MS 1: m/z 396,3/398,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 phút.

Bước 3: N-((S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXVII-d)

Dưới Ar, bổ sung TEA (4,02 ml, 28,8 mmol) và tert-butylsulfinyl clorua (2,0 ml, 15,9 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XXXVII-c) (5,72 g, 14,42 mmol) trong DCM (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (125 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (5,5 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 500,1/502,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 phút.

Bước 4: N-((1S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(oxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXVII-e)

Ở nhiệt độ phòng, dưới Ar, bổ sung mCPBA (8,1 g, 32,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của N-((S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XXXVII-d) (5,46 g, 10,9 mmol) trong DCM (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (50 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (5,1 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 530,0/532,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,33 phút.

Bước 5: (5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-f)

Dưới Ar, bổ sung KI (1,57 g, 9,48 mmol) và K_2CO_3 (3,93 g, 28,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của N-((1S)-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-(oxiran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (C-XXXVII-e) (5,05 g, 9,48 mmol) trong DMF (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (50 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAC (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 55% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (4,9 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 551,1,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,34 phút.

Bước 6: (3S,5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) và (3R,5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-h)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới Ar, bổ sung từng giọt axit triflic (2,5 ml, 28,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của (5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1-(tert-butylsulfonyl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-f) (5,0 g, 9,35 mmol) trong DCM (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (125 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (125 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Đưa sản phẩm thô đi sắc ký nhanh (silic

dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 7% MeOH) để tách các đồng phân không đối quang:

(3S,5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) (1,2 g). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,05

(q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 1,74 (dt, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 1,31 (ddd, J = 12,4, 9,5, 6,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 phút

(3R,5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-h) (1,6 g) ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (td, J = 11,4, 9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút

Bước 7: Tert-butyl (2S,4S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII-i)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Boc-anhydrua (0,75 ml, 3,10 mmol) và TEA (0,8 ml, 5,62 mmol) vào dung dịch có khuấy của (3S,5S)-5-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-3-ol (C-XXXVII-g) (1,2 g, 2,81 mmol) trong THF (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,42 g). UPLC-MS 1: m/z 556,0/557,9 $[M+formatl]^-$, t_R = 1,38 phút.

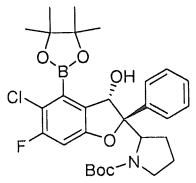
Bước 8: Tert-butyl (2S,4S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII-j)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới Ar, bổ sung metansulfonic anhydrua (68 mg, 0,390 mmol) và TEA (0,14 ml, 0,98 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (2S,4S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII-i) (100 mg, 0,195 mmol) trong DCM (3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl (100 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (50 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục. UPLC-MS 1: m/z 534,0/536,0 [M-*tert*Butyl]$^+$, t_R = 1,42 phút.

Bước 9: Tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII)

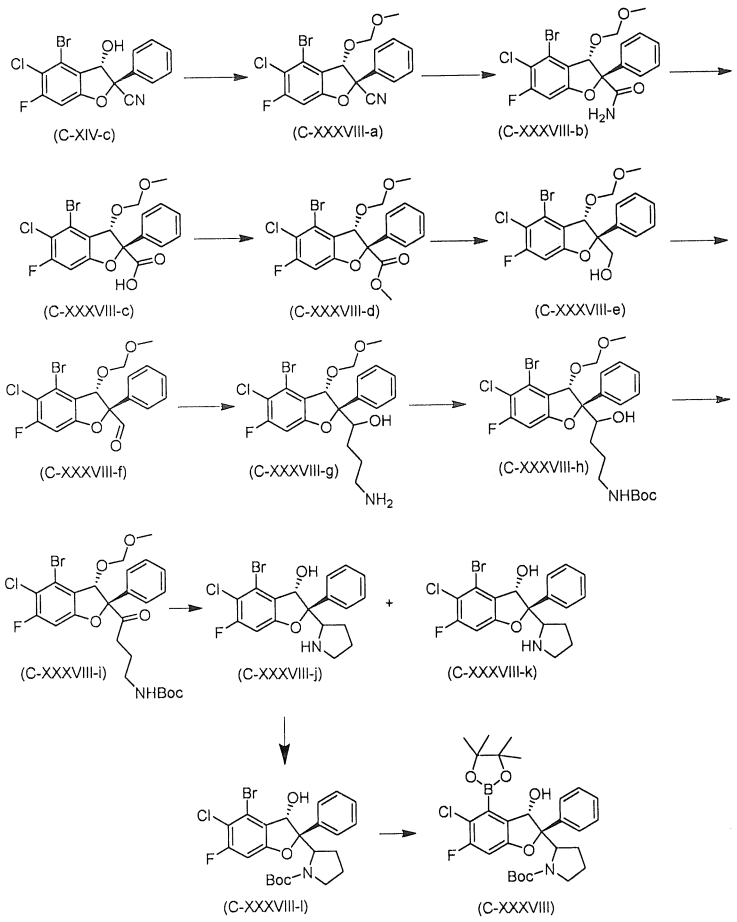
Ở nhiệt độ phòng, dưới Ar, bổ sung TBAF (15,1 ml, 15,1 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (2S,4S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII-j) (890 mg, 1,51 mmol) trong THF (10 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (50 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Waters Sunfire prep C18, OBD 5µm. 30 X 100mm, A: H2O+TFA 0,1%, B: ACN, Gradien: từ 25 đến 100% B trong 20 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (109 mg). UPLC-MS 1: m/z 458,0/460,0 [M-*tert*Butyl]$^+$, t_R = 1,43 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 54 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 11H), 3,84 (s br, 2H), 3,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,37 – 2,02 (m, 3H), 1,29 (s, 9H).

Tổng hợp tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVIII)



(C-XXXVIII)

Sơ đồ phản ứng C-XXXVIII:



Bước 1: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XXXVIII-a)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới Ar, bổ sung NaH (1,65 g, 65,1 mmol, 95%) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c) (20 g, 54,3 mmol) trong DMF (200 ml). Sau 30 phút, bổ sung clometyl metyl ete (5,36 ml, 70,5 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) sau đó là chiết bằng EtOAc (2 x 100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (50 ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 15% EtOAc) để

thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,6 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R = 1,33 phút.

Bước 2: (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXXVIII-b)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung LiOH (3,1 g, 128 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XXXVIII-a) (10,6 g, 25,7 mmol) trong dioxan (75 ml) và nước (75 ml). Sau 2 giờ ở nhiệt độ 100°C dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 N và chiết hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng HCl 1 N (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 85% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (6,9 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 428,1/430,1 $[M-H]^-$, t_R = 1,11 phút.

Bước 3: Axit (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXVIII-c)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung $LiOH.H_2O$ (1,92 g, 80,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XXXVIII-b) (6,9 g, 16,02 mmol) trong dioxan (20 ml) và nước (20 ml). Sau 20 giờ ở nhiệt độ 100°C, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 N và chiết hai lần bằng DCM (2 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng HCl 1 N, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (5,61 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 448,1/450,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,05 phút.

Bước 4: (2R,3S)-Metyl 4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXXVIII-d)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung DMF (0,101 ml, 1,300 mmol) vào dung dịch của axit (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXVIII-c) (5,61 g, 13,00 mmol) và oxalyl clorua (1,48 ml, 16,90 mmol) trong DCM (50 ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, bổ sung MeOH (26,3 ml, 650 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, (100 ml), sau đó chiết hai lần bằng

DCM (2 x 125 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$,(125 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (3,39 g). UPLC-MS 1: m/z 462,1/464,1 $[M+NH3]^+$, t_R = 1,31 phút.

Bước 5: ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XXXVIII-e)

Ở nhiệt độ 0°C, dưới Ar, bổ sung từng phần $LiBH_4$ (0,331 g, 15,21 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2R,3S)-metyl-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXXVIII-d) (3,39 g, 7,61 mmol) trong hỗn hợp của THF (50 ml) và MeOH (1,23 ml, 30,4 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) và chiết bằng EtOAc (2 * 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 75% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (2,81 g). UPLC-MS 1: m/z 461,1/463,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,24 phút.

Bước 6: (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXVIII-f)

Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung DMSO (0,95 ml, 10,76 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,95 ml, 10,76 mmol) trong DCM (15 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XXXVIII-e) (2,81 g, 6,73 mmol) trong DCM (10 ml) sau đó là TEA (4,7 ml, 33,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (75 ml), sau đó chiết hai lần bằng DCM (2 x 75 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (75 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,85 g) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: t_R = 1,25 phút.

Bước 7: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XXXVIII-g)

Dưới Ar, bổ sung dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (0,29 g, 1,03 mmol) trong Et_2O (2 ml) và tinh thể của I_2 vào huyền phù có khuấy của magie (0,333 g, 13,71 mmol) trong Et_2O (3 ml). Gia nhiệt huyền phù này ở dòng hồi lưu đến khi màu biến mất và bổ sung thêm dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (2,592 g, 9,26 mmol) trong Et_2O (15 ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ 40°C, bổ sung (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXVIII-f) (2,85 g, 6,86 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl (100 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc (2*100 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 15% MeOH) để thu được sản phẩm mong muốn (1,1 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 476,2/478,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 phút.

Bước 8: Tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XXXVIII-h)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Boc-anhydrua (0,554 ml, 2,39 mmol) và TEA (0,61 ml, 4,34 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XXXVIII-g) (1,03 g, 2,170 mmol) trong THF (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2 *100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 75% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,2 g). UPLC-MS 1: m/z 574,2/576,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 phút.

Bước 9: Tert-butyl ((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XXXVIII-i)

Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung DMSO (0,47 ml, 6,68 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,292 ml, 3,34 mmol) trong DCM (15 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XXXVIII-h) (1,20 g, 2,09

mmol) trong DCM (15 ml) cũng như là TEA (1,46 ml, 10,5 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (100 ml), sau đó chiết hai lần bằng DCM (2*100 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (870 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 572,2/574,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 phút.

Bước 10: (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XXXVIII-j và C-XXXVIII-k)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung HCl (3,80 ml, 15,2 mmol, 4 M trong dioxan) vào tert-butyl (4-((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-(metoxymetoxy)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XXXVIII-i) (870 mg, 1,519 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, hòa tan phần cặn trong DCM (3 ml) sau đó bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (966 mg, 4,56 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được các đồng phân không đối quang riêng rẽ:

Đồng phân không đối quang C-XXXVIII-j (380 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 3,93 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,58 – 1,38 (m, 2H), 1,18 – 1,03 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 414,1/416,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 phút

Đồng phân không đối quang C-XXXVIII-k (213 mg): UPLC-MS 1: m/z 414,1/416,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút.

Bước 11: Tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVIII-l)

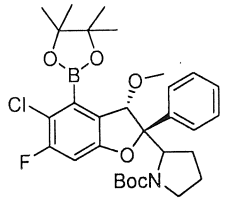
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Boc-anhydrua (0,25 ml, 1,02 mmol) và TEA (0,26 ml, 1,84 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (C-XXXVIII-j) (380 mg, 0,921 mmol) trong THF (8

ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2*100 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (328 mg). UPLC-MS 1: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 phút.

Bước 12: Tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVIII)

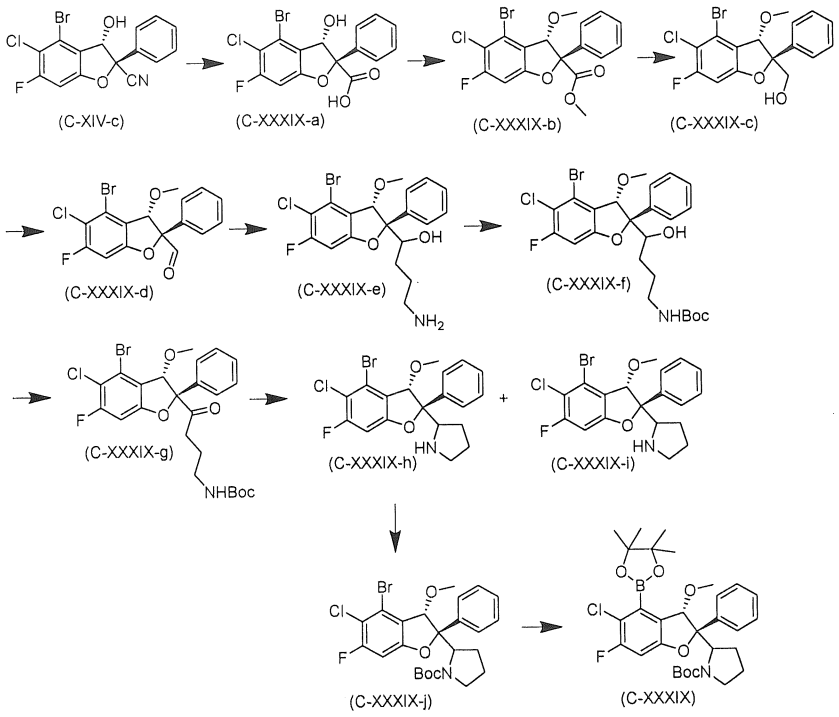
Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVIII-l) (328 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)dibo (244 mg, 0,959 mmol), KOAc (188 mg, 1,92 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (52,2 mg, 0,064 mmol) trong dioxan (6 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 100% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (399 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 604,4 $[M+format]^-$, t_R = 1,61 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 của pyrolidin chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIX)



(C-XXXIX)

Sơ đồ phản ứng C-XXXIX:



Bước 1: Axit (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXIX-a)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung $LiOH.H_2O$ (6,50 g, 271 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonitril (C-XIV-c) (20 g, 54,3 mmol) trong dioxan (100 ml) và nước (100 ml). Sau 2 giờ ở nhiệt độ 100°C, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 N và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng HCl 1 N, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH; gradien từ 0% đến 8% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,5 g) dưới dạng chất rắn không màu. LC-MS 1: m/z 386,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 phút.

Bước 2: (2R,3S)-Metyl 4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXXIX-b)

Dưới Ar bổ sung NaH (5,99 g, 150 mmol, 60% được tạo huyền phù trong dầu khoáng) vào dung dịch có khuấy của axit (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-XXXIX-a) (21,5 g, 55,5 mmol) trong DMF (200 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, bổ sung MeI (7,98 ml, 128 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ sau đó là chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Cô để thu được sản

phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,7 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 432,0 $[M+H]^+$, t_R = 1,33 phút.

Bước 3: ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XXXIX-c)

Dưới Ar bổ sung từng phần $LiBH_4$ (1,122 g, 51,5 mmol) vào dung dịch có khuấy của (2R,3S)-metyl 4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat (C-XXXIX-b) (10,7 g, 25,7 mmol) trong hỗn hợp của THF (200 ml) và MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (7,8 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R = 1,22 phút.

Bước 4: (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIX.d)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (4,57 ml, 64,4 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (2,82 ml, 32,2 mmol) trong DCM (50 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của ((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XXXIX-c) (7,8 g, 20,12 mmol) trong DCM (50 ml) cũng như là TEA (14,02 ml, 101 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,9 g) dưới dạng bột màu hơi nâu. UPLC-MS 1: t_R = 1,26 phút.

Bước 5: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XXXIX-e)

Dưới Ar bổ sung dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (0,862 g, 3,07 mmol) trong Et_2O (6,25 ml) và tinh thể của I_2 vào huyền phù có khuấy của magie (0,996 g, 41,0 mmol) trong Et_2O (10 ml). Gia nhiệt huyền phù này ở dòng hồi lưu đến khi màu biến mất và bổ sung thêm dung dịch

của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (7,758 g, 27,63 mmol) trong Et_2O (56,25 ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ 40°C, bổ sung (2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIX-d) (7,9 g, 20,49 mmol) trong THF (50 ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được sản phẩm mong muốn (6,65 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 446,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 phút.

Bước 6: Tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XXXIX-f)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (3,81 ml, 16,42 mmol) và TEA (4,16 ml, 29,9 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XXXIX-e) (6,64 g, 14,93 mmol) trong THF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ dung dịch bão hòa của bổ sung $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (6,3 g). UPLC-MS 1: m/z 546,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,40 phút.

Bước 7: Tert-butyl (4-((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XXXIX-g)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (2,63 ml, 37,0 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (1,619 ml, 18,50 mmol) trong DCM (50 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của tert-butyl 4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XXXIX-f) (6,3 g, 11,56 mmol) trong DCM (50 ml) cũng như là TEA (8,06 ml, 57,8 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề

mục (5,38 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 phút.

Bước 8: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIX-h và C-XXXIX-i)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung HCl (24,78 ml, 99 mmol, 4 M trong dioxan) vào tert-butyl (4-((2R,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XXXIX-g) (5,38 g, 9,91 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và hòa tan phần cặn trong DCM (25 ml) và bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (6,30 g, 29,7 mmol) trước khi khuấy trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Đưa sản phẩm thô thu được đi sắc ký nhanh (silic dioxit DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được các đồng phân không đối quang riêng rẽ, C-XXXIX-h và C-XXXIX-i:

Đồng phân không đối quang C-XXXIX-h (1,48 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 – 7,56 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,57 – 2,54 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 1,11 – 0,97 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 426,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 phút

Đồng phân không đối quang C-XXXIX-i (928 mg): UPLC-MS 1: m/z 426,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 phút.

Bước 9: Tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIX-j)

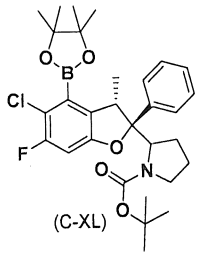
Ở nhiệt độ phòng bổ sung Boc-anhydrua (0,838 ml, 3,61 mmol) và TEA (0,915 ml, 6,56 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XXXIX-h) (1,40 g, 3,28 mmol) trong THF (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ dung dịch bão hòa của bổ sung $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc,

gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,69 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 528,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,64 phút.

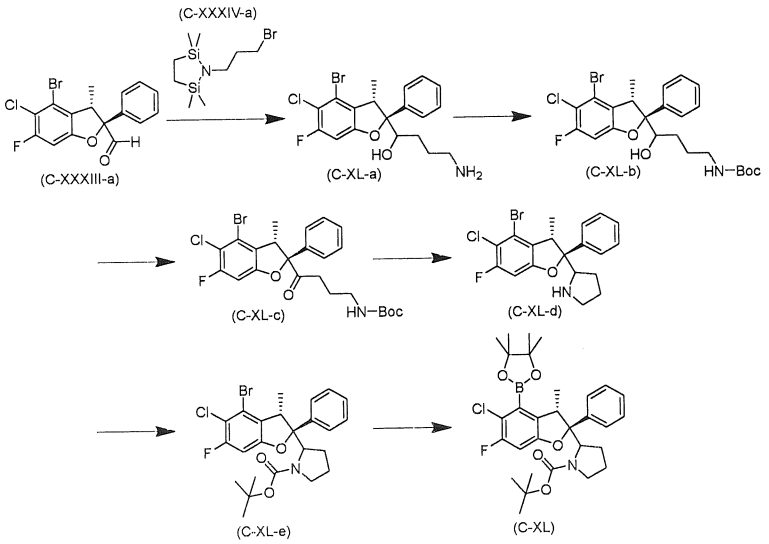
Bước 10: Tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIX)

Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIX-j) (1,28 g, 2,430 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,925 g, 3,64 mmol), KOAc (0,715 g, 7,29 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,198 g, 0,243 mmol) trong dioxan (15 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới môi trường khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 50%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (403 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 574,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,61 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 của pyrolidin chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XL)



Sơ đồ phản ứng C-XL:



Bước 1: 4-Amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XL-a)

Bổ sung 3 ml dung dịch của 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin (C-XXXIV-a) (9,28 g, 33,1 mmol) trong Et_2O (40 ml) vào magie (1,12 g, 46,0 mmol) trong Et_2O (20 ml) ở nhiệt độ phòng. Bổ sung iot (0,233 g, 0,920 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 45°C. Bổ sung từng giọt phần còn lại của dung dịch 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1,2,5-azadisilolidin ở dòng hồi lưu. Sau 1,5 giờ ở dòng hồi lưu, để cho dung dịch Grignard nguội xuống nhiệt độ phòng và bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIII-a) (8 g, 18,40 mmol) trong THF (40 ml). Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 0% đến 15% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (3,2 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 428,1/430,1 $[M+H]^+$, t_R =0,91 phút và 0,93 phút.

Bước 2: Tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XL-b)

Bổ sung liên tiếp TEA (3,07 ml, 22,1 mmol) và Boc-anhydrua (2,56 ml, 11,03 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của 4-amino-1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)butan-1-ol (C-XL-a) (3,23 g, 7,35 mmol) trong DCM (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp thô trong DCM và nước và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Heptan, gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (3,9 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 528,0/530,0 $[M+H]^+$, t_R =1,30 phút và 1,34 phút.

Bước 3: Tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XL-c)

Ở nhiệt độ -78 °C, bổ sung DMSO (1,675 ml, 23,60 mmol) trong DCM (10 ml) vào dung dịch có khuấy của oxalyl clorua (1,05 ml, 11,8 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78 °C. Sau đó bổ sung dung dịch của tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxybutyl)carbamat (C-XL-b) (3,9 g, 7,37 mmol) trong DCM (20 ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 15 phút. Bổ sung TEA (5,14 ml, 36,9 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Heptan, gradien từ 0% đến 40% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,88 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 524,2/526,1 $[M-H]^-$, t_R =1,46 phút.

Bước 4: 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XL-d)

Ở nhiệt độ 0°C, xử lý tert-butyl (4-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-oxobutyl)carbamat (C-XL-c) (1,87 g, 2,63 mmol) bằng HCl (12 ml, 48,0 mmol, 4 M trong dioxan). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, hấp thụ phần cặn trong MeOH (8 ml) sau đó bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (1,67 g, 7,88 mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Thu lấy huyền phù màu trắng. Bổ sung THF (8 ml) sau đó là natri borohydrua (1,49 g, 39,4 mmol). Dập tắt phản ứng bằng axeton và nước. Chiết hỗn hợp thô hai lần bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7 N trong MeOH), gradien từ 0% đến 5% (amoniac 7 N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (873 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 410,0/412,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 phút.

Bước 5: Tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XL-e)

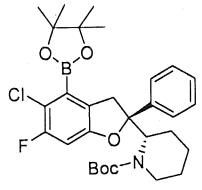
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung TEA (0,82 ml, 5,87 mmol) sau đó là Boc-anhydrua (0,681 ml, 2,93 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin (C-XL-d) (875 mg, 1,96 mmol) trong DCM (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước

và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Hep, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,14 (m, 4H), 4,63 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 2,34 - 1,92 (m, 3H), 1,69 - 1,51 (m, 4H), 1,41 - 1,14 (m, 9H). UPLC-MS 1: m/z 510,2/512,2 $[M+H]^+$, t_R =1,65 phút

Bước 6: Tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XL)

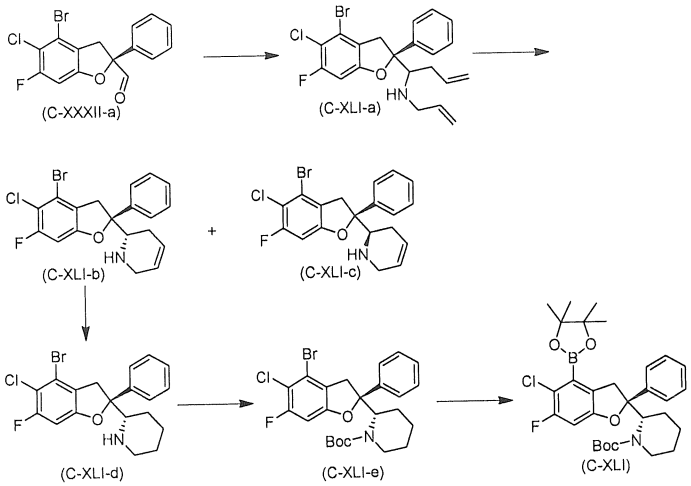
Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,144 g, 0,176 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào hỗn hợp có khuấy của tert-butyl 2-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XL-e) (1 g, 1,76 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,671 g, 2,64 mmol) và kali hydroxit (0,247 g, 4,40 mmol) trong toluen (12 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,43 - 7,11 (m, 6H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,35 - 1,24 (m, 21H). UPLC-MS 2: m/z 558,2 $[M+H]^+$, t_R = 8,99 min; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-2 của pyrolidin chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (C-XLI)



(C-XLI)

Sơ đồ phản ứng C-XLI:



Bước 1: N-Alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XLI-a)

Dưới Ar, bổ sung alylamin (9,2 ml, 122 mmol) và AcOH (1,401 ml, 24,47 mmol) vào dung dịch có khuấy của ((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXII-a) (8,7 g, 24,5 mmol) trong DCM (75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ, sau đó cô và pha loãng trong THF (75 ml). Sau đó bổ sung alyl magie bromua trong Et_2O (36,7 ml, 36,7 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy RM trong thời gian 1 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,1 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,53/1,56 phút.

Bước 2: (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (C-XLI-b) và (R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (C-XLI-c)

Ở nhiệt độ phòng, dưới Ar, bổ sung chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ 2 benzyliden(1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(trixyclohexylphosphin)ruteni (0,194 g, 0,229 mmol) vào dung dịch có khuấy của N-alyl-1-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)but-3-en-1-amin (C-XLI-a) (5 g, 11,45 mmol) trong toluen (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ, sau đó dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của

$NaHCO_3$ (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 25% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang:

(S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (C-XLI-b) (2,45 g) ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 16,4, 1,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 16,4, 1,5 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 410,2/412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,91 phút

(R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (C-XLI-c) (1,15 g) ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,59 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 15,9, 2,0 Hz, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 410,3/412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 phút

Bước 3: (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin (C-XLI-d)

Ở nhiệt độ phòng, xử lý dung dịch của (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (C-XLI-b) (2,45 g, 5,99 mmol) trong THF (50 ml) và MeOH (50 ml) bằng Raney-Ni (500 mg) và hydro hóa ở nhiệt độ áp suất dư 0,1 bar trong bình thót cổ được lắc trong thời gian 20 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,14 g). UPLC-MS 1: m/z 412,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,95 phút.

Bước 4: Tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (C-XLI-e)

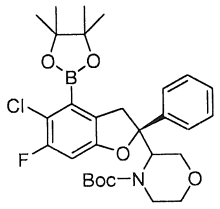
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Boc-anhydrua (1,331 ml, 5,73 mmol) và TEA (1,5 ml, 10,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin (C-XLI-d) (2,14 g, 5,21 mmol) trong THF (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 ngày. Sau đó bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2 x 100 ml).

Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (2,14 g). UPLC-MS 1: m/z 454,3/456,3 $[M\text{-}tertButyl+H]^+$, t_R = 1,64 phút.

Bước 5: Tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (C-XLI)

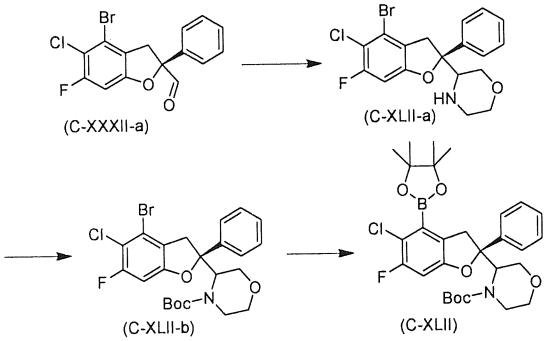
Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl (S)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (C-XLI-e) (2,14 g, 4,19 mmol), bis(pinacolato)dibo (1,6 g, 6,3 mmol), KOAc (1,3 g, 12,6 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,345 g, 0,420 mmol) trong toluen (25 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 10%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,94 g) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 558,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,65 phút.

Tổng hợp tert-butyl 3-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat (C-XLII)



(C-XLII)

Sơ đồ phản ứng C-XLII:



Bước 1: 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin (C-XLII-a)

Dưới Ar, bổ sung (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXII-a) (2,5 g, 6,97 mmol) và bột sàng phân tử 4A (khoảng 100 mg/mmol) vào dung dịch có khuấy của chất phản ứng SnAP M (2,5 g, 6,97 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ và lọc qua Celite để loại bỏ sàng phân tử. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được imin tinh khiết. Trong bình thót cổ riêng rẽ, tạo huyền phù $Cu(OTf)_2$ khan (2,5 g, 6,97 mmol) trong HFIP (10 ml). Bổ sung 2,6-lutidin (0,81 ml, 6,97 mmol) và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung trong một phần dung dịch của imin hòa tan trong DCM/HFIP (20 ml, 1:1) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (100 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,34 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,92 và 0,95 phút.

Bước 2: Tert-butyl 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat (C-XLII-b)

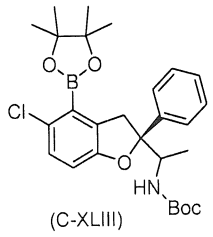
Ở nhiệt độ phòng, bổ sung Boc-anhydrua (0,95 ml, 3,96 mmol) và TEA (0,7 ml, 4,95 mmol) vào dung dịch có khuấy của 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin (C-XLII-a) (1,4 g, 3,30 mmol) trong DCM (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc (2 x 75 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa (75 ml) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (1,7 g) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 556,1/558,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,51 và 1,52 phút.

Bước 3: Tert-butyl 3-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat (C-XLII)

Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat (C-XLII-b) (995 mg, 1,94 mmol),

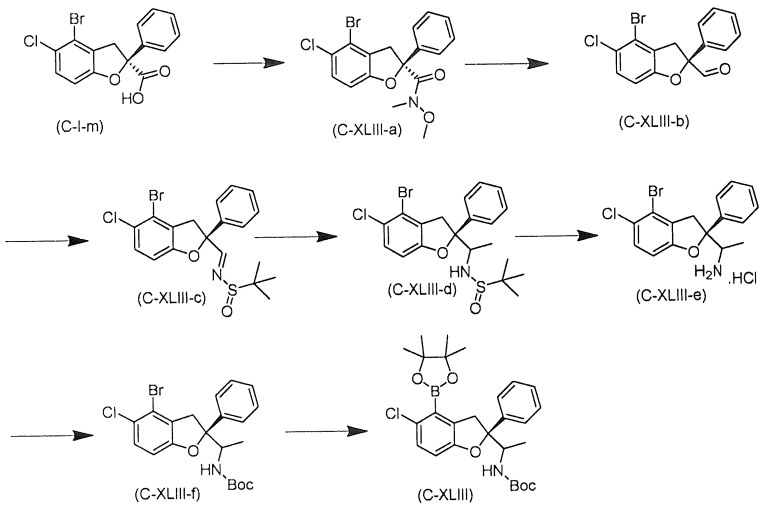
bis(pinacolato)dibo (739 mg, 2,91 mmol), KOtBu (305 mg, 2,72 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (158 mg, 0,194 mmol) trong toluen (10 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 40%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (890 mg) dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang. UPLC-MS 1: m/z 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 và 1,55 phút.

Tổng hợp tert-butyl (1-((S)-5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIII)



(C-XLIII)

Sơ đồ phản ứng C-XLIII:



Bước 1: (S)-4-brom-5-clo-N-metoxy-N-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XLIII-a)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung liên tiếp DIPEA (4 ml, 22,7 mmol), HATU (2,58 g, 6,79 mmol) và DMAP (0,035 g, 0,283 mmol) vào dung dịch của axit (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (C-I-m) (2,0 g, 5,66 mmol) trong dioxan (100 ml). Sau đó bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin (0,662 g, 6,79 mmol) và khuấy RM ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung HCl 1 N và nước. Các lớp được tách ra. Rửa lớp hữu cơ bằng NaOH 1 N sau đó nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan / EtOAc)

để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. UPLC-MS 1: m/z 396,1/398,1 $[M+H]^+$, t_R =1,34 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 – 7,25 (m, 6H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 13,6 Hz, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,38 (s, 1H

Bước 2: (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XLIII-b)

Ở nhiệt độ -78°C, bổ sung từng giọt DIBAL-H (20 ml, 19 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch của (S)-4-brom-5-clo-N-metoxy-N-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit (C-XLIII-a) (2,5 g, 6,30 mmol) trong DCM (300 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 giờ trước khi dập tắt nó bằng MeOH. Axit hóa hỗn hợp này bằng HCl 1 N và chiết hai lần bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 10% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g). UPLC-MS 1: không ion hóa, t_R =1,22 phút.

Bước 3: N-((E)-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIII-c)

Hợp chất nêu ở đề mục (2,16 g) được thu lấy từ (S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XLIII-b) (1,4 g, 4,15 mmol) dưới dạng sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-XXXII bước 2. UPLC-MS 1: m/z 440,1/442,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44/1,45 phút.

Bước 4: N-(1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIII-d)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung từng giọt MeMgBr (3,3 ml, 9,80 mmol, 3 M trong Et_2O) vào dung dịch của N-((E)-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIII-c) (1,08 g, 2,45 mmol) trong DCM (12 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl. Bổ sung HCl 1 N để điều chỉnh độ pH đến khoảng 7. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp

chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (375 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 456,1/458,1 $[M+H]^+$, t_R =1,36/138 phút.

Bước 5: Muối 1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etan-1-amin hydroclorua (C-XLIII-e)

Ở nhiệt độ phòng, xử lý huyền phù của N-(1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIII-d) (370 mg, 0,761 mmol) trong dioxan (7,7 ml) bằng HCl (0,4 ml, 1,60 mmol, 4 M trong dioxan). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút, sau đó lọc. Rửa chất rắn bằng dioxan, sau đó làm khô dưới HV để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (240 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 352,0/354,0 $[M+H]^+$, t_R =0,87 phút.

Bước 6: Tert-butyl (1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIII-f)

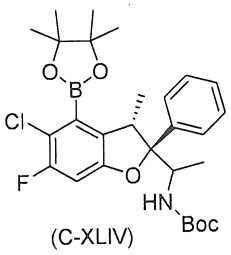
Hợp chất nêu ở đề mục (290 mg, dầu không màu) được thu lấy dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang từ muối 1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etan-1-amin hydroclorua (C-XLIII-e) (240 mg, 0,617 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-XXXIII, bước 7. UPLC-MS 1: m/z 352,1/354,1 $[M-BOC]^+$, t_R = 1,49/1,50 phút.

Bước 7: Tert-butyl (1-((S)-5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIII)

Hợp chất nêu ở đề mục (190 mg, bọt không màu) được thu lấy dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang từ tert-butyl (1-((S)-4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIII-f)

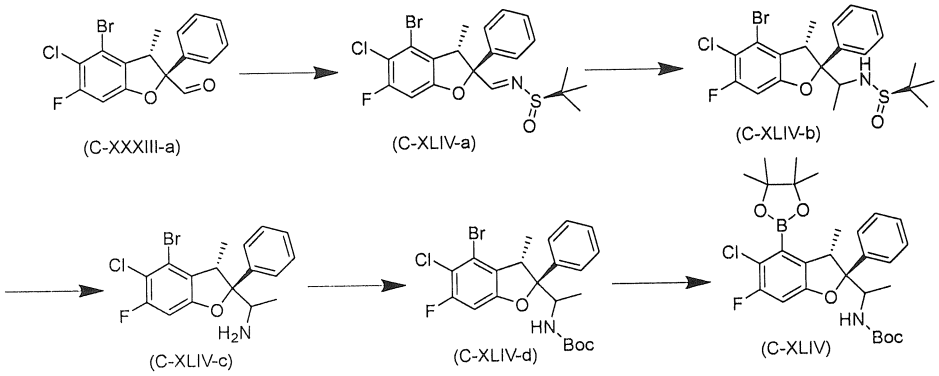
(240 mg, 0,617 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-XXXIII, bước 8. UPLC-MS 1: m/z 500,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,54 phút.

Tổng hợp tert-butyl (1-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIV)



(C-XLIV)

Sơ đồ phản ứng C-XLIV:



(C-XXXIII-a) (C-XLIV-a) (C-XLIV-b) (C-XLIV-c) (C-XLIV-d) (C-XLIV)

Bước 1: (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIV-a)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,51 g, chất rắn màu trắng) được thu lấy từ (2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbaldehyt (C-XXXIII-a) (2,49 g, 6,74 mmol) và (R)-2-metyl-2-propansulfinamit (0,98 g, 8,1 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-XXXII, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 472,1/474,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,47/1,49 phút.

Bước 2: (R)-N-(1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIV-b)

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung MeMgBr (4,26 ml, 12,77 mmol, 3 M trong Et_2O) dưới Ar vào dung dịch có khuấy của (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIV-a) (1,51 g, 3,19 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 75% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng đồng phân không đối quang đơn lẻ (1,05 g). UPLC-MS 1: m/z 488,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 phút.

Bước 3: 1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etan-1-amin (C-XLIV-c)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung HCl ((2,15 ml, 8,6 mmol), 4 M trong dioxan) vào dung dịch của (R)-N-(1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (C-XLIV-b) (1,05 g, 2,15 mmol) trong dioxan (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 90% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (550 mg). UPLC-MS 1: m/z 384,1/386,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 phút.

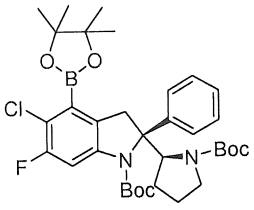
Bước 4: Tert-butyl (1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIV-d)

Dưới Ar bổ sung Boc-anhydrua (343 mg, 1,57 mmol) và TEA (0,40 ml, 2,86 mmol) vào dung dịch của 1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etan-1-amin (C-XLIV-c) (550 mg, 1,43 mmol) trong THF (10 ml). Sau 3 giờ dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (75 ml) và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô.Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 10% EtOAc) tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (638 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 528,1/530,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,57 phút.

Bước 4: Tert-butyl (1-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIV)

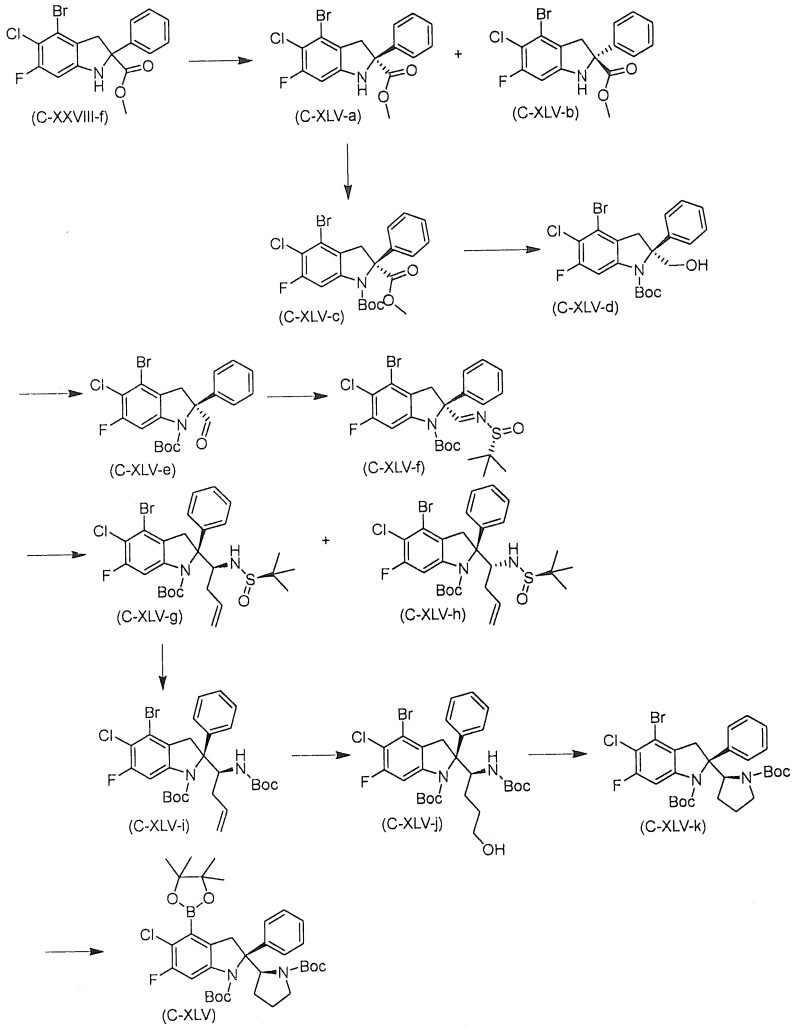
Hợp chất nêu ở đề mục (550 mg, bột không màu) được thu lấy từ tert-butyl (1-((2S,3S)-4-brom-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIV-d) (638 mg, 1,32 mmol), bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian C-XXXIII, bước 8. UPLC-MS 1: m/z 576,3 $[M+format]^-$, t_R = 1,57 phút; cấu hình tuyệt đối ở vị trí C-1 của etyl carbamat chưa được gán.

Tổng hợp tert-butyl (S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-carboxylat (C-XLV)



(C-XLV)

Sơ đồ phản ứng XLV:



Bước 1: Metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XLV-a) và metyl (R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XLV-b)

Đưa chất triệt quang metyl-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XXVIII-f) (37,0 g, 96,2 mmol) vào SFC bất đối xứng (Chiralpak AY 300x50 mm I.D., 10 µm, CO_2/EtOH ($NH_3.H_2O$ 0,1%) 80:20, tốc độ dòng chảy: 200 ml/phút, nhiệt độ cột 38°C) để thu được lần lượt hai đồng phân đối ảnh riêng lẻ với e.e. >99%.

Metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XLV-a) (18,46 g):

HPLC bất đối xứng: (Chiralpak AY 150x4,6 mm I.D., 3µm, heptan/EtOH (DEA 0,1%) 90:10, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25°C) t_R = 3,87 phút; UPLC-MS 1: m/z 384,2 / 386,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 phút;

Metyl (R)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XLV-b) (18,44 g):

HPLC bất đối xứng: (Chiralpak AY 150x4,6 mm I.D., 3µm, heptan/EtOH (DEA 0,1%) 90:10, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25°C) t_R = 2,73 phút; UPLC-MS 1: m/z 384,2 / 386,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 phút;

Bước 2: 1-(Tert-butyl) 2-metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1,2-dicarboxylat (C-XLV-c)

Dưới Ar bổ sung NaH (0,187 g, 7,80 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-2-carboxylat (C-XLV-a) (2 g, 5,20 mmol) trong DMF (52,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 15 phút, bổ sung Boc-anhydrua (2,415 ml, 10,40 mmol) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ nữa. Bổ sung thêm NaH (0,0935 g, 3,90 mmol) và Boc-anhydrua (1,207 ml, 5,20 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 8% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0 g) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 5H), 3,92 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 1,37 – 1,13 (m, 9H). UPLC-MS 3: m/z 384,1 $[M-Boc]^+$, t_R = 1,45 phút

Bước 3: Tert-butyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-d)

Dưới Ar bổ sung từng phần $LiBH_4$ (0,189 g, 8,66 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(tert-butyl) 2-metyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1,2-dicarboxylat (C-XLV-c) (2 g, 2,89 mmol) trong THF (28,9 ml) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 18 giờ. Bổ sung thêm từng phần $LiBH_4$ (0,189 g, 8,66 mmol) ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung MeOH ở nhiệt độ 0°C. Cô hỗn hợp phản ứng dạng sữa. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước

sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 16% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (1,2 g) dưới dạng bọt màu trắng. UPLC-MS 3: không ion hóa, t_R = 1,38 phút.

Bước 4: Tert-butyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-formyl-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-e)

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (0,597 ml, 8,41 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,368 ml, 4,20 mmol) trong DCM (30,7 ml). Sau 10 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của tert-butyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-d) (1,2 g, 2,63 mmol) trong DCM (15,36 ml) cũng như là TEA (1,831 ml, 13,14 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 20 phút và ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 5H), 3,82 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 3: không ion hóa, t_R = 1,46 phút

Bước 5: Tert-butyl (S)-4-brom-2-((E)-(((R)-tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-f)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung Ti(OiEt)4 (1,014 ml, 4,84 mmol) và R(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (0,323 g, 2,66 mmol) vào dung dịch màu vàng có khuấy của tert-butyl (S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-formyl-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-e) (1,1 g, 2,419 mmol) trong THF (24,19 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ trước khi dập tắt nó bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống, bổ sung nước muối và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,26 g) dưới dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59 (s, 1H), 7,52 – 7,30 (m, 5H), 3,84 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 1,20 – 1,06 (br.s, 9H), 1,01 (s, 9H). UPLC-MS 3: t_R = 1,47 phút

Bước 6: Tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-g) và tert-butyl (S)-4-brom-2-((R)-

1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-h)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung alylmagie bromua (4,52 ml, 4,52 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl (S)-4-brom-2-((E)-(((R)-tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-f) (1,26 g, 2,26 mmol) trong DCM (11,3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung dung dịch bão hòa của NH4Cl và chiết hỗn hợp bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô hai lần bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-g) (940 mg) và tert-butyl (S)-4-brom-2-((R)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-h) (300 mg).

Tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-g): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,28 – 5,08 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 599,2 / 601,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 phút

Tert-butyl (S)-4-brom-2-((R)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-g): UPLC-MS 3: m/z 599,2 / 601,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 phút.

Bước 7: Tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-h)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung HCl (1,96 ml, 7,83 mmol, 4 M trong dioxan) vào dung dịch của tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-g) (940 mg, 1,567 mmol) trong MeOH (5,2 ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ 0°C cô hỗn hợp phản ứng và hấp thụ trong THF(10 ml), xử lý bằng dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO3 (4,48 ml, 31,3 mmol) và Boc-anhydrua (437 µl, 1,88 mmol), tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước sau đó là chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế

sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 5% EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (0,81 g) dưới dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,41 – 7,17 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,12 (m, 3H), 3,78 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,21 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 597,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,58 phút

Bước 8: Tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-i)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung 9-BBN (6,8 ml 3,40 mmol) vào dung dịch của tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)but-3-en-1-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-h) (810 mg, 1,36 mmol) trong THF(6,8 ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi lạnh xuống 0°C bổ sung NaOH 3N (4531 µl, 13,59 mmol) sau đó là H_2O_2 (5553 µl, 54,4 mmol). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian trong thời gian 15 phút. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước muối và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (0,81 g) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 2H), 3,11 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (s,1H), 1,31 (s, 9H), 1,27 – 1,07 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 613,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,43 phút

Bước 9: Tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-j)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung MsCl (123 µl, 1,583 mmol) vào dung dịch có khuấy tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-i) (0,81 g, 1,319 mmol) và DIPEA (346 µl, 1,979 mmol) trong DCM (6,6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút và cô. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước muối và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất trung gian mesylat. Bổ sung NaO*t*Bu (190 mg, 1,979 mmol) vào dung dịch có khuấy của hợp chất trung gian mesylat trong THF (7 ml),

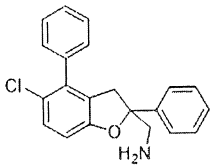
tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 ngày, sau đó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung thêm NaO*t*Bu (190 mg, 1,98 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ nữa. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (0,65 g) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 – 7,21 (m, 3H), 5,32 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,12 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: m/z 595,1 [M+H]+, tR = 1,58 phút. Cấu trúc Tia X xác nhận cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu trong đề mục.

Bước 10: Tert-butyl (S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-carboxylat (C-XLV)

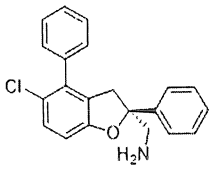
Khuấy huyền phù đã khử oxy của tert-butyl (S)-4-brom-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-1-carboxylat (C-XLV-j) (440 mg, 0,738 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,28 g, 1,108 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (51,8 mg, 0,074 mmol) và KOAc (0,217 g, 2,215 mmol) trong toluen (7,5 ml) ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 16 giờ dưới khí Ar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua hộp chứa PL-thiol và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 10%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (220 mg) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS 3: không ion hóa, t_R = 1,49 phút.

Ví dụ và việc tổng hợp chúng

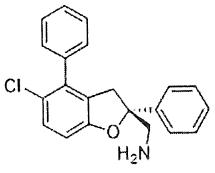
Ví dụ 1, ví dụ 1a và ví dụ 1b: (5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1), (S)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1a) và (R)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1b)



Ví dụ 1

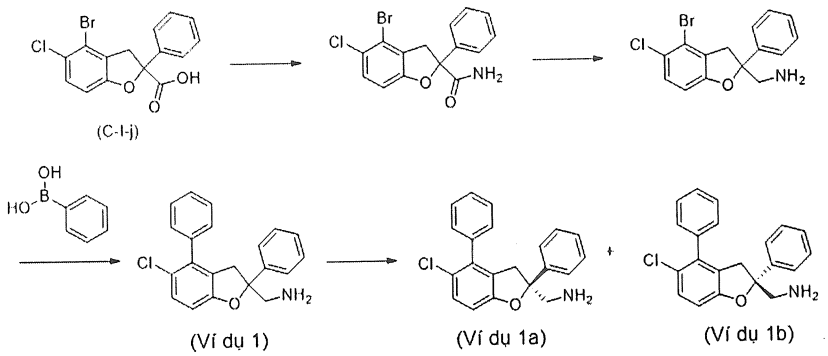


Ví dụ 1a



Ví dụ 1b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 1



Bước 1: 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit

Hòa tan axit 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (200 g, 566 mmol) (C-I-j) trong DCM (2400 ml) và làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung oxalyl clorua (94 g, 743 mmol) sau đó là 3 giọt DMF và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch thu được trong vòng 15 phút vào dung dịch amoni hydroxit 30% (2400 ml, 18,5 mol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Lọc chất rắn ra và rửa bằng DCM. Pha hữu cơ của dịch lọc được phân tách. Chiết pha nước bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (198 g). UPLC-MS 1: m/z 353,0 $[M+H]^+$. t_R = 1,14 phút.

Bước 2: (4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin

Hòa tan 4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit trong THF (3000 ml). Bổ sung phức hợp boran-metyl sulfua (1106 ml, 2,212 mol, 2 M trong THF) trong vòng 30 phút ở nhiệt độ phòng. Khuấy dung dịch ở dòng hồi lưu trong thời gian 7 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (1000 ml) trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1 N (2000 ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ, bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết pha nước bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(NH_3 7N trong MeOH) 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 g). UPLC-MS 1: m/z 339,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,85 phút.

Bước 3: (5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1)

Khuấy hỗn hợp của (4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (5,1 g, 15,1 mmol), axit phenylboronic (2,20 g, 18,1 mmol), K_2CO_3 (6,25 g, 45,2 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,529 g, 0,75 mmol) trong DMF (50 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(DCM+10%MeOH), gradien: từ 0% đến 30% (DCM+10%MeOH)) để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (5,08 g). UPLC-MS 1: m/z 335,0 $[M+H]^+$. t_R = 0,95 phút.

Bước 4: (S)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1a) và (R)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1b)

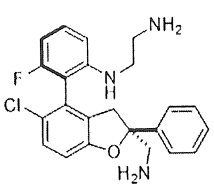
Đưa chất triệt quang (5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (1,9 g) vào SFC bất đối xứng (ChiralPak IC, 250×30mm, 5 µm. CO_2/(IPA + isopropylamin 1%) 7:3, 40°C, tốc độ dòng chảy: 100 ml/phút, 3 ml/lần phun, 7 lần phun, thời gian chu kỳ 20 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh riêng rẽ ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%:

(S)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1a) (785 mg): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IC 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/(IPA + isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 2,91 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 – 7,15 (m, 11H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 336,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,91 phút

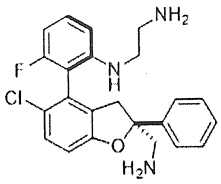
(R)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (Ví dụ 1b) (894 mg): SFC bất đối xứng: (Chiralpak IC 250x4,6 mm I.D., 5µm, CO_2/(IPA + isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 8,52 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 – 7,15 (m, 11H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 336,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,91 phút

Ví dụ 2a, ví dụ 2b, ví dụ 2a-1 và ví dụ 2a-2: N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a), N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2b), N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a-1) và N1-(2-

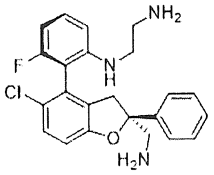
((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a-2)



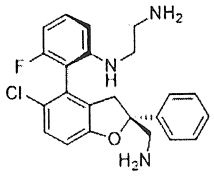
Ví dụ 2a
(triệt quang)



Ví dụ 2b
(triệt quang)

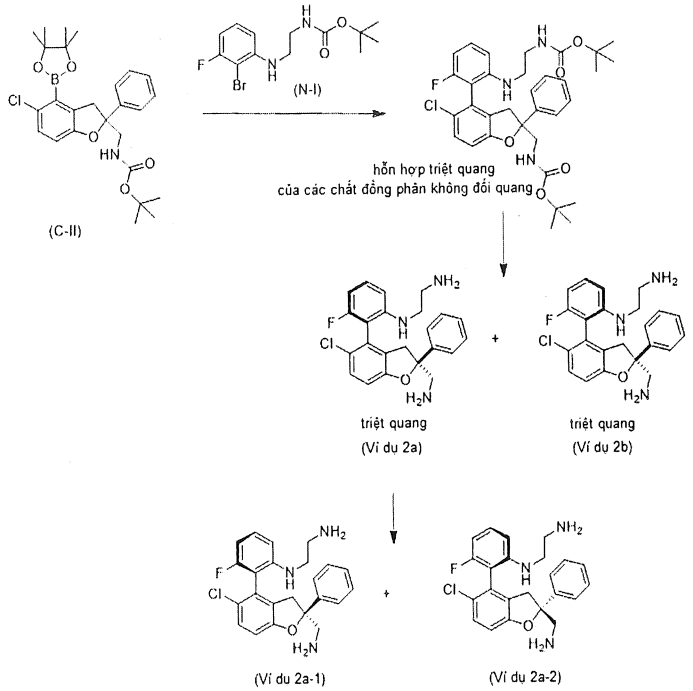


Ví dụ 2a-1



Ví dụ 2a-2

Sơ đồ phản ứng ví dụ 2:



Bước 1: Tert-butyl (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Bổ sung $Pd(dbpf)Cl_2$ (CAS 95408-45-0) (109 mg, 0,17 mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-II) (500 mg, 0,834 mmol), tert-butyl (2-((2-

brom-3-flophenyl)amino)etyl)carbamat (N-I) (315 mg, 0,92 mmol) và K_3PO_4 (531 mg, 2,501 mmol) trong dioxan (6 ml) và nước (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan phần cặn còn lại trong MeOH và cho đi qua hộp chứa nhựa PL-thiol MP (Agilent, StratoSpheres SPE) để loại bỏ lượng vết kim loại. Sau khi cô, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục triệt quang (490 mg). UPLC-MS 1: m/z 612,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,45 phút và 1,48 phút.

Bước 2: N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a) và N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2b)

Bổ sung TFA (1 ml, 13,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang và tert-butyl (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang (490 mg, 0,41 mmol) trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (2 lần phun, Gilson gx-281. Cột: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Dòng chảy: 30 ml/phút. Građien: từ 5% đến 40% B trong 20 phút; A = TFA 0,1 % trong H_2O, B = CH_3CN. Phát Hiện: UV). Bazơ hóa các phân đoạn đã được thu gom bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm bay hơi ACN dưới áp suất giảm và chiết pha nước thu được bằng DCM. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang.

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a) (98 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,0

Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 412,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 phút

N1-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2b) (72 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50 – 6,43 (m, 2H), 4,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,79 (m, 4H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,2 $[M+H]^+$. t_R = 0,50 phút

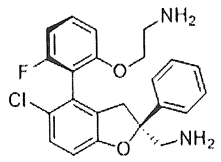
Bước 3: N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a-1) và N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (Ví dụ 2a-2)

Đưa N1-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin triệt quang (Ví dụ 2a) (98 mg) vào HPLC điều chế bất đối xứng (ChiralPak OZI, 420×50 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA 60:25:15 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh riêng rẽ ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%.

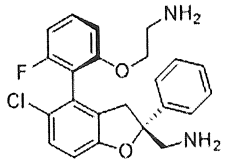
N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (39 mg) (Ví dụ 2a-1): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA 60:25:15 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 0,7 ml/phút) t_R = 23,09 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 - 7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H). UPLC-MS 1 m/z 412,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 phút

N1-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin (38 mg) (Ví dụ 2a-2): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA 60:25:15 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 0,7 ml/phút) t_R = 16,29 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 - 7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H). UPLC-MS 1: m/z 412,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 phút

Ví dụ 3a và ví dụ 3b: 2-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (Ví dụ 3a) và 2-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (Ví dụ 3b)

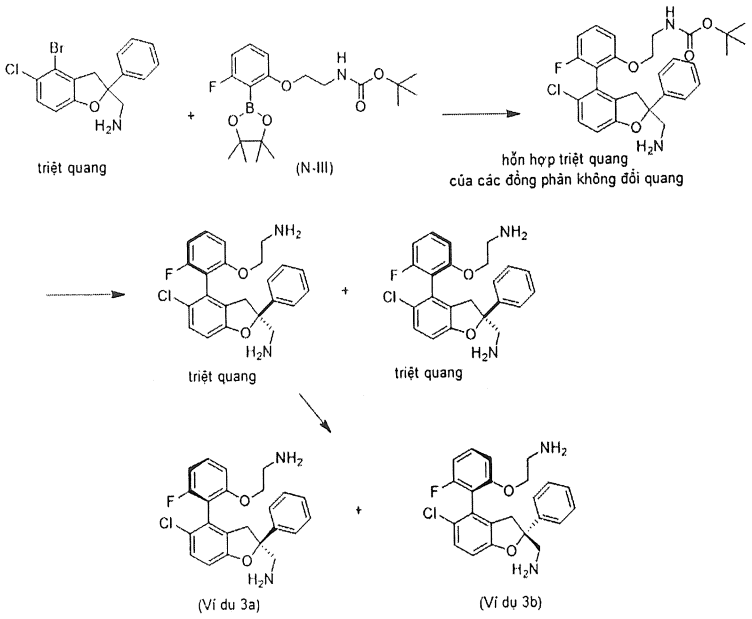


Ví dụ 3a



Ví dụ 3b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 3:



Bước 1: Tert-butyl (2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etyl)carbamat và tert-butyl (2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etyl)carbamat

Khuấy hỗn hợp của (4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin (triệt quang, được điều chế tương tự với hợp chất trung gian C-I-o trong sơ đồ C-I) (250 mg, 0,74 mmol), tert-butyl (2-(3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)etyl)carbamat (N-III) (748 mg, 1,55 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (48,1 mg, 0,07 mmol) và K_3PO_4 (470 mg, 2,22 mmol) trong dioxan (3 ml) và H_2O (1 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung EtOAc và nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước

muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Pha loãng hỗn hợp thô trong MeOH và cho đi qua hộp chứa Nhựa PL-thiol MP (Agilent, StratoSpheres SPE, để loại bỏ lượng vết kim loại). Cô để thu được dầu màu vàng, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 5% MeOH) để thu được hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục triệt quang (410 mg). UPLC MS 1: m/z 513,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,98 phút và 1,05 phút.

Bước 2: 2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etan-1-amin và 2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etan-1-amin

Bổ sung TFA (1 ml, 13,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S*,4S*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang và tert-butyl (((2S*,4R*)-4-(2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang (410 mg, 0,57 mmol) trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Gilson gx-281. Cột: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Dòng chảy: 30 ml/phút. Građien: từ 5% đến 50% B trong 18 phút; A = TFA 0,1 % trong H_2O, B = CH_3CN. Phát Hiện: UV). Bazơ hóa các phân đoạn đã được thu gom bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm bay hơi axetonitril dưới áp suất giảm và chiết pha nước thu được bằng DCM. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang.

2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etan-1-amin (86 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,16 (m, 7H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,49 - 1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: m/z 413,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,66 phút

2-(2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etan-1-amin (16 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,16 (m, 7H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,49 - 1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: m/z 413,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,48 phút

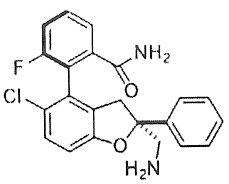
Bước 3: 2-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (Ví dụ 3a) và 2-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (Ví dụ 3b)

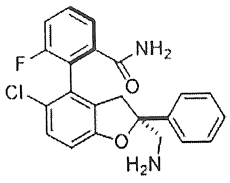
Đưa 2-(2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etan-1-amin triệt quang (82 mg) vào HPLC điều chế bất đối xứng (ChiralPak OZI, 420×50 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh riêng rẽ ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%. Sau HPLC bất đối xứng, tinh chế cả hai đồng phân đối ảnh riêng lẻ một lần nữa bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien: từ 0% đến 12% (amoniac 7N trong MeOH)):

2-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (40 mg, bọt không màu) (Ví dụ 3a): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 0,7 ml/phút) t_R = 22,34 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,97 - 2,69 (m, 5H). UPLC-MS 1 m/z 413,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,68 phút

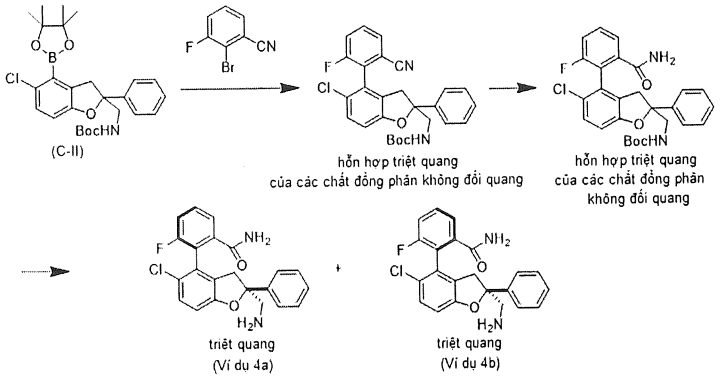
2-(2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin (36 mg, bọt không màu) (Ví dụ 3b): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZI, 250×4,6 mm, 20 µm. heptan/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10 + TFA 0,1%:, tốc độ dòng chảy: 0,7 ml/phút) t_R = 15,92 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 - 7,20 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,99 - 2,66 (m, 5H). UPLC-MS 1 m/z 413,1 $[M+H]^+$. t_R = 0,66 phút

Ví dụ 4a và ví dụ 4b: 2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 4a) và 2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 4b)


Ví dụ 4a


Ví dụ 4b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 4:



Bước 1: Tert-butyl (((2S*,4S*)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S*,4R*)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Tạo huyền phù 2-brom-3-flobenzonitril (124 mg, 0,62 mmol), RuPhos Pd G1 (CAS 1028206-60-1) (45 mg, 0,06 mmol) và Na_2CO_3 (327 mg, 3,1 mmol) trong DMF (2 ml) và H_2O (0,6 ml) và gia nhiệt hỗn hợp này lên 100°C. Bổ sung từ từ dung dịch của tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-II) (300 mg, 0,62 mmol) trong dioxan (2 ml) trong vòng 30 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc/nước, chiết bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 40%EtOAc) để thu được hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục triệt quang (74 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa, t_R = 1,33 và 1,36 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S*,4S*)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S*,4R*)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Khuấy dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S*,4S*)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S*,4R*)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (72 mg, 0,15 mmol) trong THF (2 ml), MeOH (2 ml) và NaOH (2 ml, 4,0 mmol, 2 N trong nước) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 40 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM/nước, chiết bằng DCM và làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 75%EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (55 mg). UPLC-MS 1: m/z 541,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,16 và 1,22 phút.

Bước 3: 2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 4a) và 2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 4b)

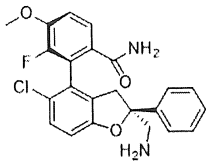
Ở nhiệt độ phòng bổ sung TFA (1 ml, 13,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S*,4S*)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S*,4R*)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (55 mg, 0,11 mmol) trong DCM (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM/dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, chiết bằng DCM, và làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH); gradien: từ 0% đến 7% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất triệt quang nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang.

2-((2S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (18 mg) (Ví dụ 4a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 397,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút

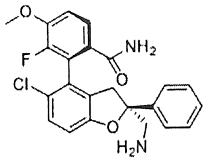
2-((2S*,4R*)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (19 mg) (Ví dụ 4b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 7H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s br, 1H),

6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 397,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 phút

Ví dụ 5a và ví dụ 5b: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5a) và 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5b)

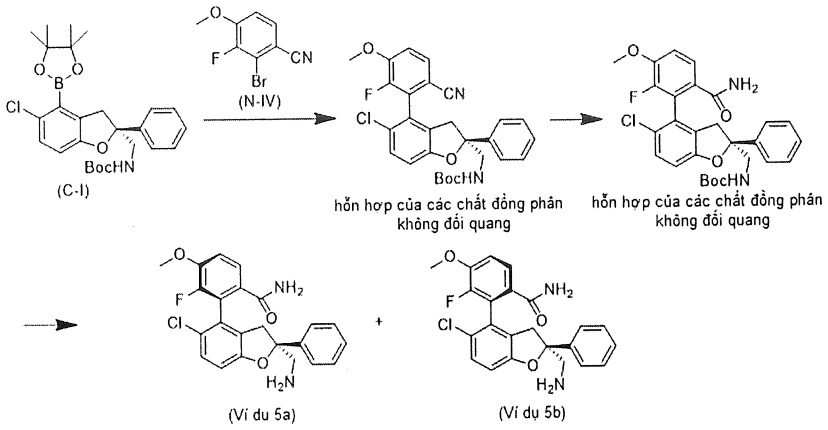


Ví dụ 5a



Ví dụ 5b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 5:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Khuấy huyền phù của (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) (4,5 g, 9,26 mmol), 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (2,56 g, 11,12 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,424 g, 0,463 mmol), 4,6-bis(diphenylphosphino)-10H-phenoxazin (0,511 g, 0,926 mmol) và K_3PO_4 (5,90 g, 27,8 mmol) trong toluen (50 ml) và nước (10 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic

dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (4,08 g). UPLC-MS 1: m/z 509,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 phút và 1,34 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Ở nhiệt độ phòng bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (CAS 173416-05-2) (0,688 g, 1,603 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (4,08 g, 8,02 mmol) trong EtOH (50 ml) và nước (10 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (4,02 g). UPLC-MS 1: m/z 527,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 phút và 1,20 phút.

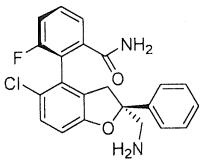
Bước 3: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5a) và 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5b)

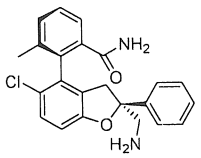
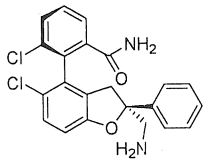
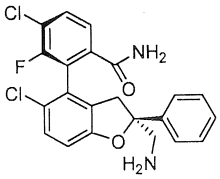
Ở nhiệt độ phòng bổ sung TFA (5,88 ml, 76 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (4,02 g, 7,63 mmol) trong DCM (80 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(MeOH/NH_4OH (80:20)), gradien từ 0% đến 10% (MeOH/NH_4OH (80:20))) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng đồng phân không đối quang đơn lẻ.

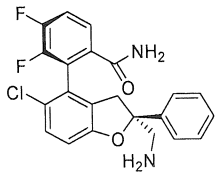
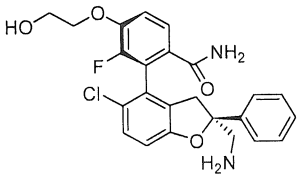
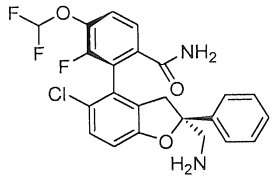
2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5a) (1,36 g) : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 3H), 1,40 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 427,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút

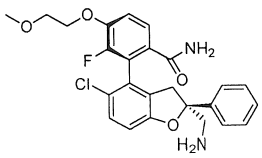
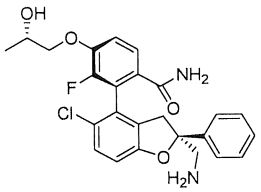
2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5b) (1,41 g): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (s br, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 19,9, 13,3 Hz, 2H), 1,46 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 427,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 phút

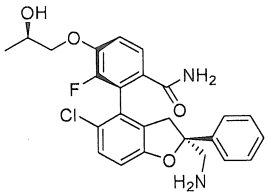
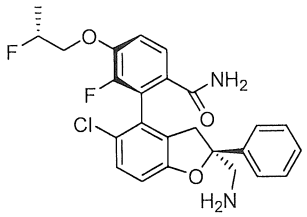
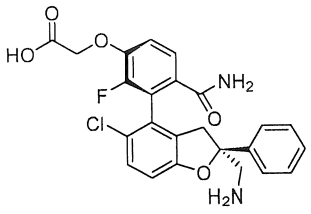
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 5a

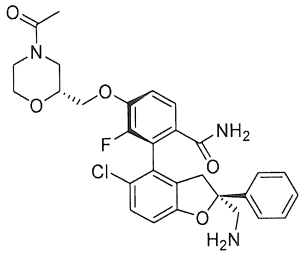
Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
4a-1	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit; 2-brom-3-flobenzonitril được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của	397,2 0,76 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 1,66 (s br, 2H)

	ví dụ 4a-1 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4		
6	 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-metylbenzamit; 2-brom-3-metylbenzonitril được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	393,2 0,85 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 7H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (s br, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 24,6, 14,1 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H),1,75 (s, 3H)
7	 muối trifloaxetat của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-clobenzamit; 2-brom-3-clobenzonitril được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	413,1 0,83 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,89 (d, J = 16,3 Hz, 1H)
8	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-clo-3-flobenzamit;	431,1 0,88 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J

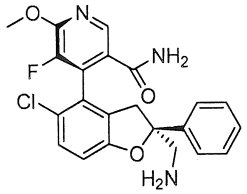
	2-brom-4-clo-3-flobenzonitril được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		= 8,7 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 3H), 1,35 (s, 2H)
9	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzamit; 2-brom-3,4-diflobenzonitril được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	415,1 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (s br, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 1,43 (s br, 2H)
10	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril (N-VII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 10 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4	457,2 0,64 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57 (s br, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (dt, J = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 1,60 (s br, 2H)
11		463,1 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,74 (s br, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,42

	2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		– 7,31 (m, 6H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 1,55 (s br, 2H)
12	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	471,2 0,78 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s br, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s br, 2H), 3,70- 3,63 (m, 2H), 3,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,96 - 2,82 (m, 3H)
13	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit; (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XIV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	471,3 0,70 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90- 2,81 (m, 3H), 1,34 (s br, 2H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H)

14	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-hydroxypropoxy)benzamit; (R)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	471,3 0,69 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 3H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 3H), 1,33 (s br, 2H), 1,11 (d, J = 5,5 Hz, 3H)
15	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-flopropoxy)benzamit; (R)-2-brom-3-flo-4-(2-flopropoxy)benzonitril (N-VIII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	473,3 0,83 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 3,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,86 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 23,6, 6,4 Hz, 3H).
16	 muối trifloaxetat của axit 2-(3-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-	471,3 0,62 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,90 (s br, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 7H), 7,22 (s br, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,48 (d, J =

	phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-carbamoyl-2-flophenoxy)axetic; Etyl 2-(3-brom-4-xyano-2-flophenoxy)axetat (N-XVI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki. Etyleste được xà phòng hóa trước khi khử bảo vệ Boc		16,8 Hz, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,94 (d, J = 16,4 Hz, 1H).
17	 4-(((R)-4-axetylmorpholin-2-yl)metoxy)-2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit; (R)-4-((4-axetylmorpholin-2-yl)metoxy)-2-brom-3-flobenzonitril (N-XVII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	554,3 0,67 (1)	(400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 7H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 3H), 3,96 – 3,71 (m, 4H), 3,61 – 3,37 (m, 3H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 3H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,09 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

Ví dụ 18: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit



Bước 1: Metyl 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinat

Nạp vào lọ MW 20 ml với (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) (200 mg, 0,412 mmol), metyl 4-clo-5-flo-6-metoxynicotinat (N-XXIX) (136 mg, 0,618 mmol) và K_3PO_4 (262 mg, 1,235 mmol). Bổ sung toluen (6 ml) và nước (1,5 ml) và khử khí hỗn hợp này bằng nitơ. Sau đó, bổ sung N-Xantphos (22,71 mg, 0,041 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,85 mg, 0,021 mmol), bịt kín lọ và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 20% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (122 mg). UPLC-MS 2: m/z 543,1 $[M+H]^+$, t_R = 7,25 và 7,34 phút.

Bước 2: Axit 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinic

Hòa tan hỗn hợp của metyl 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinat và axit 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinic (122 mg, 0,225 mmol) trong THF (5 ml) và nước (1 ml). Bổ sung $LiOH.H_2O$ (94 mg, 2,25 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và dung dịch bão hòa của $NaHSO_4$. Pha hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (124 mg). UPLC-MS 1: m/z 529,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 và 1,32 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Khuấy dung dịch của hỗn hợp của axit 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-

metoxynicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinic (120 mg, 0,227 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) và HATU (129 mg, 0,34 mmol) trong DMF (2 ml) trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung từng giọt NH_3 (1,361 ml, 0,681 mmol, 0,5 M trong dioxan) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Để thực hiện phản ứng phụ, bổ sung EtOAc và dung dịch axit xitric 10% và khuấy mạnh hỗn hợp này trong thời gian 5 phút. Lớp hữu cơ được phân tách và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục. UPLC-MS 1: m/z 528,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,15 và 1,20 phút.

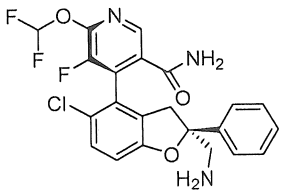
Bước 4: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit (Ví dụ 18)

Bổ sung từng giọt TFA (912 µl, 11,8 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (250 mg, 0,237 mmol) trong DCM (4 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và làm đồng sôi bằng DCM. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế và các đồng phân không đối quang được phân tách:

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit (25 mg) dưới dạng bột không màu (Ví dụ 18): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 428,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 18 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD3.

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit (16 mg) dưới dạng bột không màu: UPLC-MS 1: m/z 428,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 phút.

Ví dụ 19: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(diflometoxy)-5-flonicotinamit

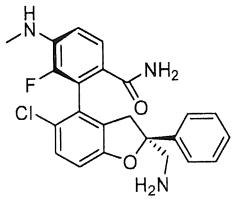


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 18 từ hợp chất trung gian tert-butyl (S)-((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) và metyl 4-clo-6-(diflometoxy)-5-flonicotinat (N-XXX).

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(diflometoxy)-5-flonicotinamit (Ví dụ 19): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 8,01 (s br, 1H), 7,80 (t, J = 71,5 Hz, 1H), 7,58 (s br, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 6H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 464,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(diflometoxy)-5-flonicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 464,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút.

Ví dụ 20: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(metylamino)benzamit



Bước 1: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2,3-diflophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2,3-diflophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (0,89 g, bột không màu) được thu lấy từ (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) (1,5 g, 3,1 mmol), 2-brom-3,4-diflo-benzonitril (0,81 g, 3,7 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 397,1 $[M+H-Boc]^+$, t_R = 1,35 phút và 1,38 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Nạp vào lọ MW 5 ml với hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2,3-diflophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2,3-diflophenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (85 mg, 0,171 mmol) và dung dịch metylamin trong THF (428 µl, 0,86 mmol, 2 M trong THF) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ dưới sự chiếu xạ MW. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng 75 ml dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 70% EtOAc để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (86 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 552,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,28 phút và 1,30 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (80 mg) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat theo quy trình như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 526,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,13 phút và 1,18 phút.

Bước 4: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(metylamino)benzamit (Ví dụ 20)

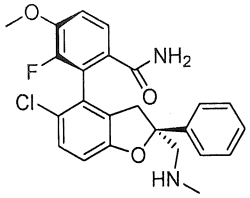
Bổ sung TFA (0,117 ml, 1,52 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(metylamino)phenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (80 mg, 0,15 mmol) trong DCM (3 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời

gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit,:DCM/(MeOH/NH_4OH:80/20); gradien: từ 0% đến 10% (MeOH/NH_4OH:80/20)) và các đồng phân không đối quang được phân tách.

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(metylamino)benzamit (Ví dụ 20): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7-45 – 7,30 (m, 5H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (s br, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,99 – 5,93 (m, 1H), 3,43 – 3,24 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,73 (d, J = 5,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 426,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,75 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(metylamino)benzamit: UPLC-MS 1: m/z 426,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,62 phút.

Ví dụ 21: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Bước 1: (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung natri hydrua (78 mg, 3,09 mmol, 95%) vào dung dịch của (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) (500 mg, 1,03 mmol) trong DMF (7 ml). Sau 5 phút bổ sung metyl iodua (644 µl, 10,3 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3,5 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng hộp tách pha và cô tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien: từ 0% đến 20% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (283 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 500,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,59 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (67 mg, dầu màu vàng) được thu lấy từ (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (150 mg, 0,300 mmol) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (83 mg, 0,36 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 523,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 phút (cả hai đồng phân không đối quang đồng rửa giải).

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat theo quy trình như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 và 1,25 phút

Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 21)

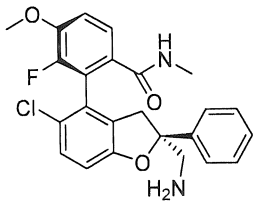
Hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (72 mg, 0,12 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 3 sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 21): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (d, 8,6 Hz,

1H), 7,47 (s br, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút.

Ví dụ 22: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit



Bước 1: Metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (365 mg) được thu lấy từ (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-I) (600 mg, 1,24 mmol) và metyl 2-brom-3,4-diflobenzoat (372 mg, 1,482 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 530,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,42 phút và 1,44 phút.

Bước 2: Axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoic

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp của metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoat (365 mg, 0,69 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự

như được mô tả đối với Ví dụ 18, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 514,4 $[M-H]^-$, t_R = 1,25 phút và 1,31 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Bổ sung HBTU (130 mg, 0,342 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzoic (157 mg, 0,23 mmol), metylamin hydroclorua (23,11 mg, 0,342 mmol) và DIPEA (239 µl, 1,37 mmol) trong DMF (2,3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng HCl 1 N, dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối. Làm khô (hộp tách pha) và làm bay hơi dung môi thu được sản phẩm thô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng HPLC điều chế (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+TFA 0,1%, B: ACN+TFA 0,1%, Gradien: từ 20 đến 95% B trong 20 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) dưới dạng các đồng phân không đối quang.

Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (39 mg, bột không màu): UPLC-MS 1: m/z 529,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 phút.

Tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (50 mg, bột không màu): UPLC-MS 1: m/z 529,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 phút.

Bước 4: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2-flo-3-metoxy-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

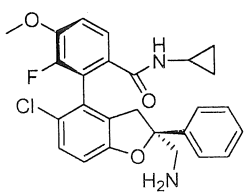
Bổ sung natri metoxit trong metanol (169 µl, 0,737 mmol, 25%) vào dung dịch của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (39 mg, 0,074 mmol) trong MeOH (1,8 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dưới sự chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung thêm natri metoxit trong metanol (169 µl, 0,737 mmol, 25%) và gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng được tiếp tục trong 1 giờ 15 phút nữa. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô (hộp tách pha) của các lớp

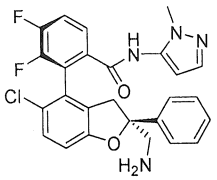
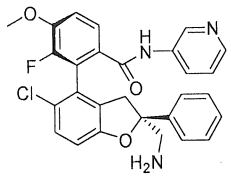
hữu cơ kết hợp và cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,057 mmol) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 phút.

Bước 5: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit (Ví dụ 22)

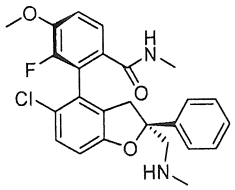
Khuấy dung dịch của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2-flo-3-metoxy-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (36 mg, 0,057 mmol) trong HCl (0,28 ml, 1,13 mmol, 4 M trong dioxan) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế. (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+7,3 mM NH_4OH, B: ACN, Gradien: 20% trong thời gian 4 phút, sau đó từ 20 đến 80% B trong 20 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13 mg) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 5H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 3H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 441,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 22

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
23	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-	467,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 5H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,88

	N-xyclopropyl-3-flo-4-metoxybenzamit		(d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 0,65 – 0,55 (m, 2H), 0,48 – 0,39 (m, 1H), 0,39 – 0,30 (m, 1H)
24	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit	495,3 0,83 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H)
25	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-(pyridin-3-yl)benzamit	504,3 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,5 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8-04 – 7,99 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,28, m, 6H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 2,5 Hz, 2H)

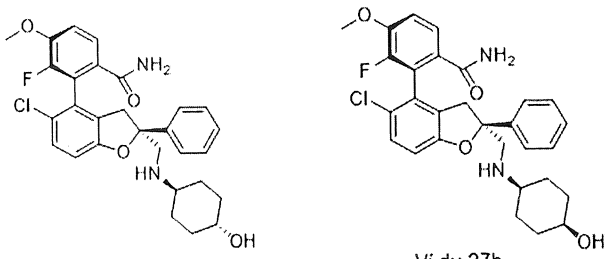
Ví dụ 26: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 22 bắt đầu từ (S)-tert-butyl ((5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (Ví dụ 21, bước 1) và metyl 2-brom-3,4-diflobenzoat. NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 455,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 phút.

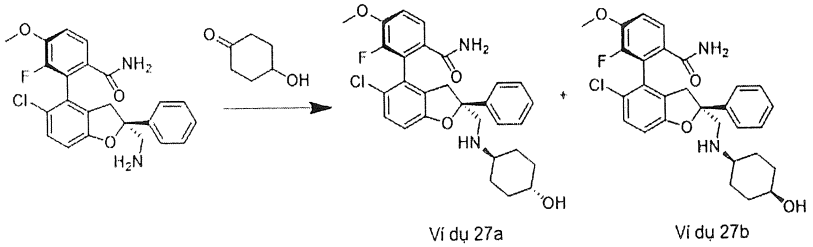
Các đồng phân không đối quang được phân tách sau khi tạo thành metylamit: tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 phút; tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 phút.

Ví dụ 27a và ví dụ 27b: 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 27a) và 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((cis-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 27b)



Ví dụ 27a ..... Ví dụ 27b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 27:



Ví dụ 27a Ví dụ 27b

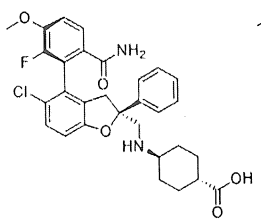
Ở nhiệt độ phòng bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (894 mg, 4,22 mmol) vào dung dịch của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-

flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5a) (600 mg, 1,406 mmol), 4-hydroxyxyclohexanon (193 mg, 1,687 mmol) và axit axetic (0,080 ml, 1,406 mmol) trong DCM (15 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 0% đến 10% MeOH) và các đồng phân không đối quang được phân tách.

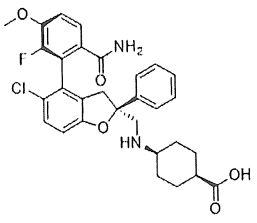
2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (278 mg) (Ví dụ 27a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 1H), 1,10 – 0,94 (m, 2H), 0,93 – 0,77 (m, 2H). UPLC-MS 2: m/z 525,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,67 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 27a liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (350 mg) (Ví dụ 27b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 1,56 – 1,20 (m, 9H). UPLC-MS 2: m/z 525,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,73 phút

Ví dụ 28a và ví dụ 28b: Axit (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic (Ví dụ 28a) và axit (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic (Ví dụ 28b)



Ví dụ 28a



Ví dụ 28b

Bước 1: (Trans)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat và (cis)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat

Bổ sung dưới Ar metyl este của axit 4-oxoxyclohexancarboxylic (47,6 mg, 0,305 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (149 mg, 0,70 mmol) và AcOH (13 µl, 0,23 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 5a) (100 mg, 0,23 mmol) trong DCM (4 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradien: 10% trong thời gian 4 phút, sau đó từ 10 đến 80% B trong 20 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Cả hai đồng phân không đối quang được phân tách. Chiết các phân đoạn từ mỗi đồng phân không đối quang hai lần bằng EtOAc/dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và làm khô (hộp tách pha) để thu được:

(Trans)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat (21 mg): UPLC-MS 1: m/z 567,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 phút.

(Cis)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat (47 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 567,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút.

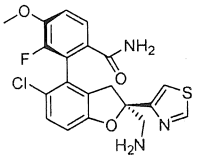
Bước 2 a: Axit (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic (Ví dụ 28a)

Bổ sung $LiOH.H_2O$ (2,3 mg, 0,056 mmol) vào dung dịch có khuấy của (trans)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat (21 mg, 0,037 mmol) trong dioxan (1 ml) và nước (0,35 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradien: 10% trong thời gian 4 phút, sau đó từ 10 đến 95% B trong 20 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Làm khô lạnh các phân đoạn sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 mg) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,99 (s br, 1H), 7,53 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,19 (m, 9H), 6,91 (d, J=8,6Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (d, J=16 Hz, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,83 (d, J=16 Hz, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m,1H) 1,83 – 1,74 (m, 4H), 1,28 – 1,18 (m, 2H), 0,96 – 0,87 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 phút UPLC-MS 2: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,79 phút

Bước 2 b: Axit (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic (Ví dụ 28b)

Hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, bột không màu) được thu lấy từ (cis)-metyl 4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylat (47 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 28a. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,93 (s br, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,23 (m, 7H), 7,11 (s br, 1H), 6,92 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J=16Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,84 (d, J=16 Hz, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m,1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,52 – 1,20 (m, 7H). UPLC-MS 1: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút UPLC-MS 2: m/z 553,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,90 phút

Ví dụ 29: 2-((2R,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



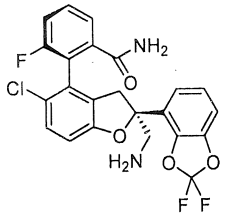
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl ((5-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-III) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách đầu tiên bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: MeOH từ 0 đến 10%): đồng phân không đối quang triệt quang (2R*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,68 phút, đồng phân không đối quang triệt quang (2R*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,56 phút. Đưa chất triệt quang (2R*,4S*) vào HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x30 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút) để thu được cả hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

2-((2R,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 29): HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 3,55 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,60 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 434,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút

Đồng phân đối ảnh khác 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm, 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 10,56 phút.

Ví dụ 30: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl-((5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

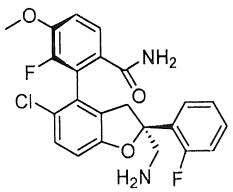
dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-IV) và 2-brom-3-flobenzonitril.

Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách đầu tiên bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(MeOH + NH_3 2% 7M trong MeOH), gradien: (MeOH + NH_3 2% 7M trong MeOH) từ 20 đến 100%): triệt quang (2S*,4S*) đồng phân không đối quang: UPLC-MS 1: t_R = 0,83 phút, đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,68 phút. Đưa chất triệt quang (2S*,4S*) đi HPLC bất đối xứng (LuxXenluloza 250x21 mm, 2,5µm, heptan/IPA 7:3 + DEA 0,05%, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút) để thu được lần lượt cả hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 30): HPLC bất đối xứng (Chiralpak OZ-H 250x4,6 mm, 5µm, heptan/IPA 6:4 + DEA 0,05%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 8,73 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 7,31 – 7,13 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,90 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 477,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,86 phút

Đồng phân đối ảnh khác 2-((2R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit: HPLC bất đối xứng (Chiralpak OZ-H 250x4,6 mm, 5µm, heptan/IPA 6:4 + DEA 0,05%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 12,22 phút.

Ví dụ 31: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit

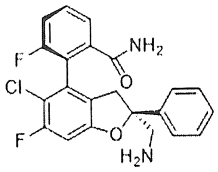


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ tert-butyl (S)-((5-clo-2-(2-flophenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-V) (170 mg, 9,36 mmol) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

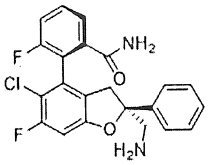
2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 31): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,90 (br. d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,85 (br. d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,68 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 445,1 / 447,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 445,2 / 447,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 phút.

Ví dụ 32a và ví dụ 32b: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32a) và 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32b)

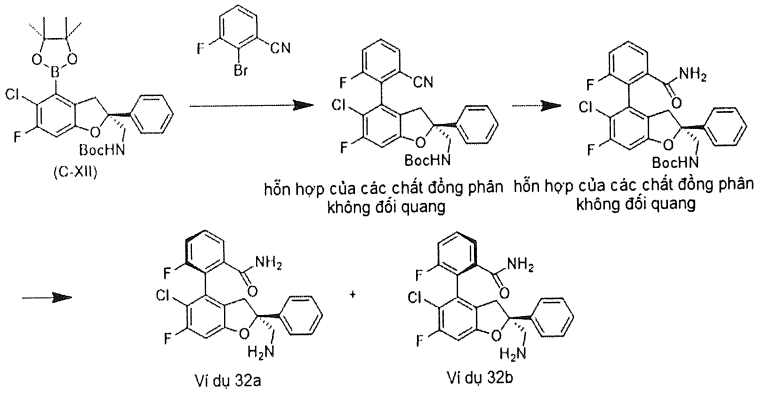


Ví dụ 32a



Ví dụ 32b

Sơ đồ phản ứng ví dụ 32:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Tạo huyền phù hỗn hợp của (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (220 mg, 0,44 mmol), 2-brom-3-flobenzonitril (114 mg, 0,57 mmol),

tris(dibenzyidenaxeton)dipaladi(0) (20mg, 0,02 mmol), 4,6-bis(diphenylphosphimo)phenoxazin (24 mg, 0,04 mmol) và K_3PO_4 (278 mg, 1,31 mmol) trong toluen (2,5 ml) và nước (0,5 ml) và sục với Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau đó bổ sung EtOAc và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết lớp nước trở lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc 4:1) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (123 mg). UPLC-MS 1: m/z 497,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 và 1,39 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Bổ sung ở nhiệt độ phòng hydrido (axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin (II) (21 mg, 0,05 mmol) vào huyền phù của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (122 mg, 0,246 mmol) trong EtOH (3 ml) và nước (0,6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (30 ml) và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (123 mg). UPLC-MS 1: m/z 515,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,18 và 1,26 phút.

Bước 3: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32a) và 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32b)

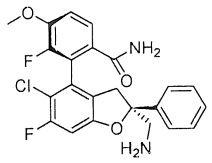
Xử lý dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (121 mg, 0,235 mmol) trong DCM (1,5 ml) bằng TFA (0,54 ml, 7,1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (pha đảo, gradien:

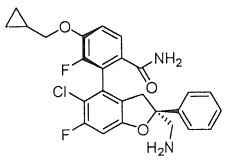
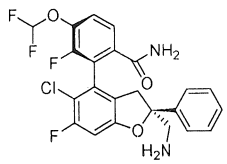
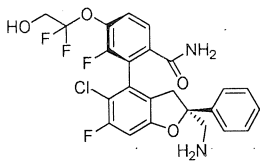
từ 5% đến 100% ACN trong vòng 20 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng đồng phân không đối quang đơn lẻ.

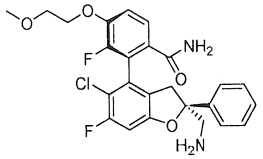
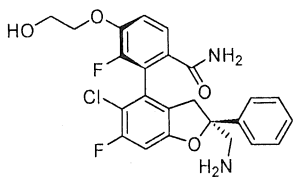
2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32a) (28 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (dt, J = 15,0, 7,6 Hz, 4H), 7,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 415,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút. Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 32a liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD3.

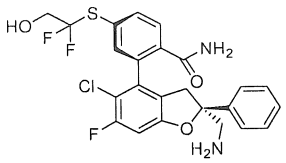
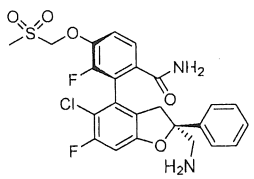
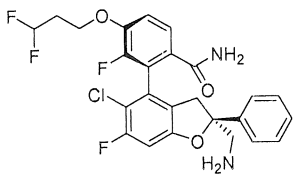
2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 32b) (20 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (dt, J = 15,0, 7,7 Hz, 4H), 7,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 1,43 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 415,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 phút

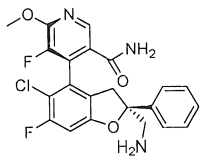
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 32a

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
33	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;	445,3 0,81 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (br. s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (d, J = 15,9 Hz, 1H),

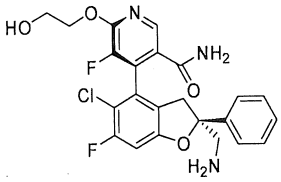
	2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		2,95 - 2,81 (m, 3H), 1,90 (br. s, 2H).
34	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(xyclopropylmetoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(xyclopropylmetoxy)-3-flobenzonitril (N-X) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	485,1 0,95 (1)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 15,9, 1,4 Hz, 2H), 2,96 – 2,79 (m, 3H), 1,29 – 1,17 (m, 1H), 0,62 – 0,53 (m, 2H), 0,37 – 0,26 (m, 2H).
35	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	481,2 0,87 (1)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 3H), 1,45 (br s, 2H).
36	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-	511,1 0,72 (1)	^{1}H NMR (600 MHz, Cloroform-d_3) δ (ppm) 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,18 (m, 8H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,93

	4-yl)-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzonitril (N-XXII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		(m, 2H), 3,46 – 3,29 (m, 2H), 3,14 – 2,99 (m, 2H).
37	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	489,3 0,66 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 8H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 1,46 (br s, 2H)
38	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki. THP và nhóm Boc được phân cắt trong bước cuối cùng.	475,2 0,72 (1)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 15,9, 1,5 Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 1,42 (br s, 2H)

39	 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-((1,1-diflo-2-hydroxyetyl)thio)benzamit; 2-brom-4-((1,1-diflo-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)thio)benzonitril (N-XXIII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	509,0 0,78 (1)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 5H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,77 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 3H), 1,35 (br s, 2H).
40	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((metylsulfonyl)metoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-((metylsulfonyl)metoxy)benzonitril (N-XXIV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	523,2 0,68 (1)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,76 (br s, 1H), 7,39 (s, 8 H), 7,06 (d, J=9,54 Hz, 1H), 5,37 - 5,58 (m, 2H), 3,44 (d, J=15,89 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,84 - 2,95 (m, 3H), 1,88 (br s, 2H).
41	 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-	509,1 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (d,

	4-yl)-4-(3,3-diflopropoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(3,3-diflopropoxy)-3-flobenzonitril (N-XXV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		J = 9,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 5H).
42	 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit; metyl 4-clo-5-flo-6-metoxynicotinat (N-XXIX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki, sự tổng hợp tương tự với ví dụ 18	446,2 0,79 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 5H), 7,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 3H).

Ví dụ 43: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit



Bước 1: Metyl 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat

Khuấy hỗn hợp của (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (400 mg, 0,79 mmol), metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI) (265 mg, 0,79 mmol), N-XantPhos Pd G3 (Aldrich cat. No. 794228) (37 mg,

0,04 mmol) và K_3PO_4 (506 mg, 2,4 mmol) trong toluen (5 ml) và H_2O (1 ml) dưới Ar trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 105 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (182 mg). UPLC-MS 1: m/z 675,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 phút và 1,48 phút.

Bước 2: Axit 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic

Khuấy dung dịch của hỗn hợp của metyl 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (182 mg, 0,27 mmol) trong THF (2,3 ml), NaOH 2 N (Thể tích: 2,3 ml) và MeOH (2,3 ml) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung nước sau đó là axit hóa đến độ pH 1 bằng HCl 1 N. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (184 mg). UPLC-MS 1: m/z 661,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,31 phút và 1,35 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (201 mg) được thu lấy từ hỗn hợp của axit 4-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-

dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic (184 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 18, bước 3. UPLC-MS 1: m/z 660,4 $[M+format]^-$, t_R = 1,26 phút và 1,32 phút.

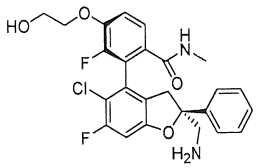
Bước 4: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit (Ví dụ 43)

Hợp chất nêu ở đề mục (56 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(5-carbamoyl-3-flo-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (201 mg, 0,30 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 5 sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit (Ví dụ 43): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,37 (s, 1H), 8,00 (s br, 1H), 7,48 (s br, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 3H). UPLC-MS 1: m/z 476,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 476,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,55 phút.

Ví dụ 44: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit



Bước 1: Metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,04 g) được thu lấy từ (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (1,2 g, 2,14 mmol) và metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII) (0,89 g, 2,4 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 718,4 $[M+format]^-$, t_R = 1,45 phút và 1,47 phút.

Bước 2: Axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic

Bổ sung NaOH 4 N (5,8 ml, 23,1 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của metyl (2S)-2-((S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl (2R)-2-((S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (1,04 g, 1,54 mmol) trong MeOH (15 ml) và THF (5 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm: Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, làm lạnh xuống 0°C, axit hóa đến độ pH 2 bằng HCl 2 N và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục(1,10 g, bọt không màu). UPLC-MS 1: m/z 658,3 $[M-H]^-$, t_R = 1,30 phút và 1,35 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,02 g) được thu lấy từ hỗn hợp của axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic (1,10 g, 1,5 mmol) bằng

cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 3. UPLC-MS 1: m/z 717,5 $[M+format]^-$, t_R = 1,28 phút và 1,34 phút.

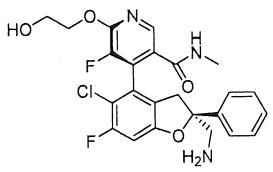
Bước 4: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 44)

Hợp chất nêu ở đề mục (274 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (1,03 g, 1,48 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 5 sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 44): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,18 – 8,12 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 6H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 2H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,39 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,45 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit: UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 phút.

Ví dụ 45: 4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit

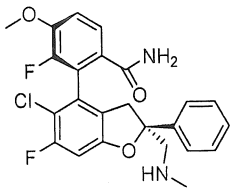


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 44 từ hợp chất trung gian (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) và metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat N-XXXI sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit (Ví dụ 45): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48 – 8,43 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 4H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 3,78 – 3,73 (m, 2H), 3,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,66 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,41 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,57 phút.

Ví dụ 46: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Bước 1:_Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, dầu màu vàng) được thu lấy từ tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (229 mg, 0,455 mmol) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (136 mg, 0,59 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 571,3 $[M+format]^-$, t_R = 1,34 phút và 1,37 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung NaH (31 mg, 0,78 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-

xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (200 mg, 0,38 mmol) trong THF (2 ml). Sau 10 phút, bổ sung metyl iodua (0,05 ml, 2,11 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được phân tách và chiết lớp hữu cơ bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 541,3 $[M+H]^-$, t_R = 1,43 phút và 1,44 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (142 mg, dầu màu vàng) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat theo quy trình như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 559,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 phút và 1,29 phút.

Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 46).

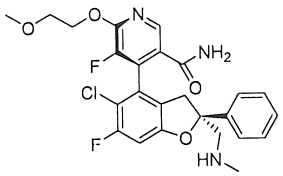
Hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, bột màu be nhạt) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (140 mg, 0,25 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 3 sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 46): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (s br, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H),

2,91 (s br, 2H), 2,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 459,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 459,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút.

Ví dụ 47: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit

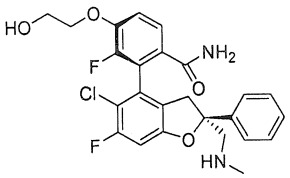


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 46 từ hợp chất trung gian tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) và 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinonitril (N-XI) sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit (Ví dụ 47): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,88 (s br, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 5H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 504,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút.

Ví dụ 48: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



Bước 1: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Khuấy hỗn hợp của (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (550 mg, 0,82 mmol), 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) (282 mg, 0,82 mmol), N-XantPhos Pd G3 (Aldrich cat. No. 794228) (75 mg, 0,082 mmol) và K_3PO_4 (521 mg, 2,46 mmol) trong toluen (3 ml) và H_2O (1 ml) dưới Ar trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 105 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit; xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0 đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (382 mg) dưới dạng chất rắn dính màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 658,6 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,41 phút và m/z 641,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung NaH (23 mg, 0,91 mmol, 95%) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (195 mg, 0,30 mmol) trong DMF (3 ml). Sau 5 phút, bổ sung metyl iodua (190 µl, 3,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (hộp tách pha) và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (196 mg) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 699,6 $[M+format]^-$, t_R = 1,50 phút và 1,51 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (196 mg) theo quy trình như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 673,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,35 phút và 1,36 phút

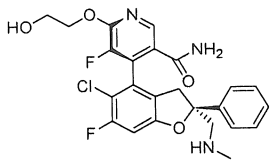
Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 48)

Hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, bột không màu) được thu lấy từ hỗn hợp tert-butyl (((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (150 mg, 0,22 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 5 sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 48): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 6H), 7,19 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,83 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 489,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit: UPLC-MS 1: m/z 489,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 phút.

Ví dụ 49: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit

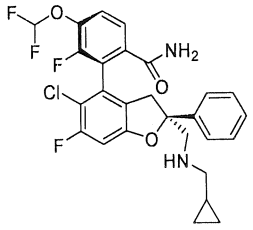


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 48 từ tert-butyl (S)-((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) và 5-flo-4-iot-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII).

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit (Ví dụ 49): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,90 (s br, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 5H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,94 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 490,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,56 phút.

Ví dụ 50: 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((xyclopropylmetyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit

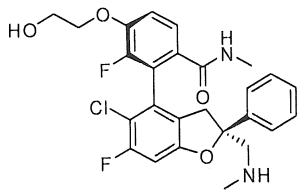


Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (110 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 35) (50 mg, 0,10 mmol) và xyclopropancarbaldehyt (8,0 mg, 0,11 mmol) trong THF (1 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Waters Sunfire OBD

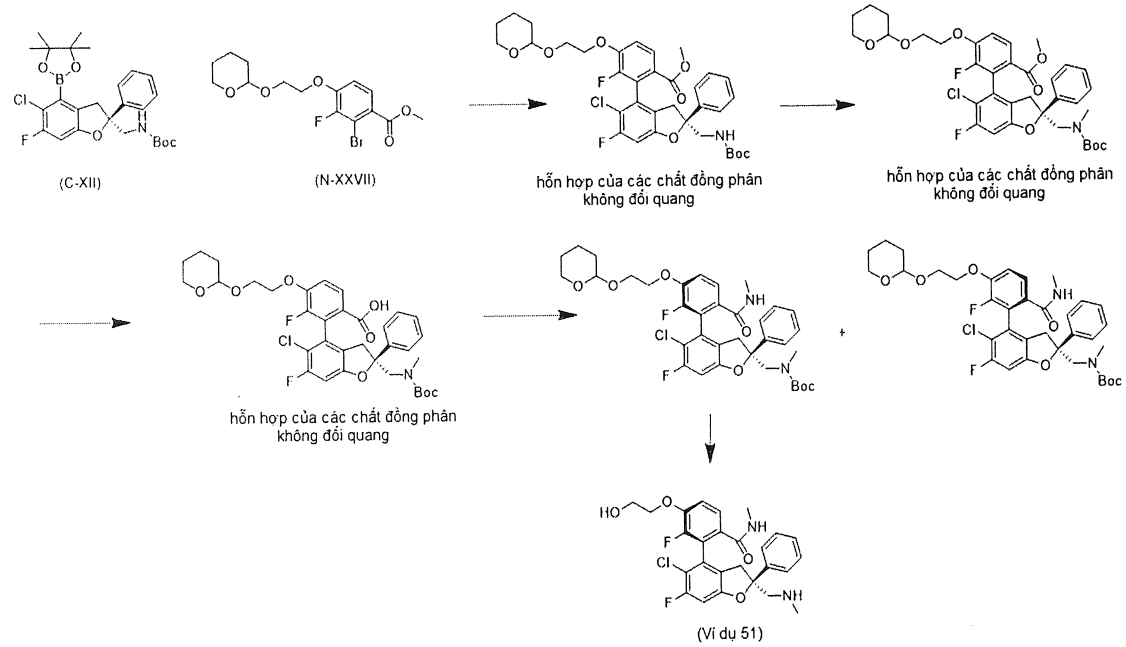
100x30 mm, 5 µm, Dung môi rửa giải A: H_2O+TFA 0,1%, Dung môi rửa giải B: ACN, Gradien: từ 5 đến 100% B trong 20 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27 mg) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s br, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 5H), 7,36 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,00 (s br, 2H), 2,90 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 0,82 – 0,74 (m, 1H), 0,36 – 0,29 (m, 2H), 0,03 - -0,05 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 535,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 phút

Ví dụ 51: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit

hoặc (2*P*)-2-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 51:



Bước 1: Metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-

clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Dưới khí Ar, gia nhiệt huyền phù của (S)-tert-butyl ((5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XII) (12 g, 21,44 mmol), metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII) (8,89 g, 23,58 mmol), K_3PO_4 (13,65 g, 64,3 mmol), N-Xantphos (1,182 g, 2,144 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,982 g, 1,072 mmol) trong toluen/nước (5:1, 240 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 19 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, rót vào dung dịch $NaHCO_3$ 10 % và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 20% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (11,65 g). UPLC-MS 1: m/z 718,2/719,2 $[M+HCOO^-]^-$, t_R = 1,44/1,45 phút.

Bước 2: Metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Ở nhiệt độ phòng bổ sung từng phần NaH (1,353 g, 33,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (11,4 g, 16,91 mmol) trong DMF khô (100 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Sau khi làm lạnh xuống 0°C bổ sung từ từ metyl iodua (2,64 ml, 42,3 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút nữa. Để thực hiện phản ứng phụ rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH_4Cl 10% và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 15% đến 60% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (10,0 g). UPLC-MS 1: m/z 705,5/707,4 $[M+NH4^+]^+$, t_R = 1,53 phút.

Bước 3: Axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic

Bổ sung dung dịch trong nước 4 M của NaOH (36,3 ml, 145 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của metyl 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (10,0 g, 14,53 mmol) trong MeOH (100 ml) và THF (50 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 7,5 giờ cô một phần hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước, làm lạnh xuống 5°C và axit hóa bằng HCl trong nước 2 M. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (10,8 g). UPLC-MS 1: m/z 672,4 $[M-H]^-$, t_R = 1,39/1,40 phút.

Bước 4: Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung HATU (8,77 g, 23,07 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của axit 2-((2S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic (10,8 g, 14,42 mmol), DIPEA (15,11 ml, 87 mmol) và metylamin hydroclorua (1,947 g, 28,8 mmol) trong DMF (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày, sau đó bổ sung thêm DIPEA (2,50 ml, 14,5 mmol), metylamin hydroclorua (1,0 g, 14,00 mmol), và HATU (4,35 g, 11,5 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ nữa. Sau đó cô một phần hỗn hợp phản ứng, rót vào dung dịch

bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng TBME. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 15% đến 100 % EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang.

Tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (4,53 g): UPLC-MS 1: m/z 687,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,41 phút.

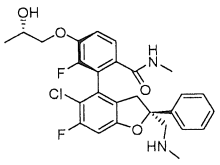
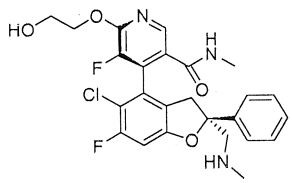
Tert-butyl (((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (3,92 g): UPLC-MS 1: m/z 687,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,39 phút.

Bước 5: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc

(2*P*)-2-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 51)

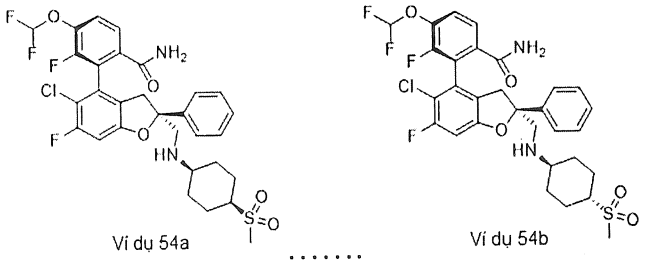
Bổ sung từ từ HCl (33 ml, 131 mmol, 4 M trong dioxan) vào dung dịch của tert-butyl (((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (4,50 g, 6,55 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm bão hòa bằng NaCl rắn và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(DCM/MeOH 4:1 + NH_3 2% 7M trong MeOH): gradien: từ 15% đến 60 % (DCM/MeOH 4:1 + NH_3 2% 7M trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,85 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 6H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,79 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 503,6 [M+H]+ , tR = 0,70 phút. Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 51 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 51

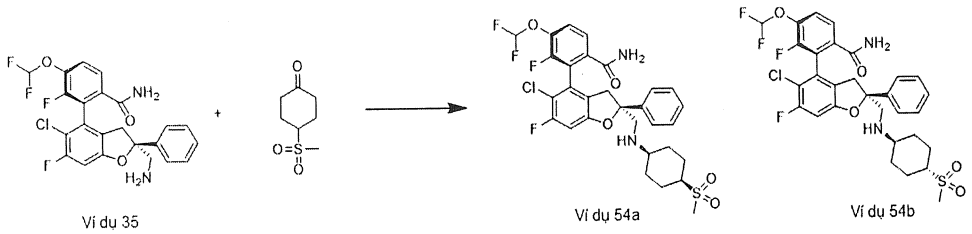
Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
52	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit; Metyl 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat (N-XXVIII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	517,1 0,75 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,16 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 6H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 3H), 3,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,80 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H)
53	 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit; Metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat	504,1 0,67 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 – 7,21 (m, 5H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 2H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,90 –

	(N-XXXI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		2,85 (m, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 54a và ví dụ 54b: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 54a) và 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 54b)



Sơ đồ phản ứng ví dụ 54:



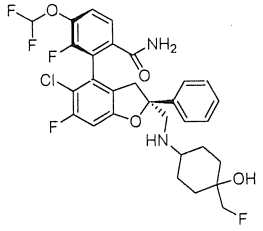
Ở nhiệt độ phòng bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (132 mg, 0,62 mmol) vào dung dịch của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 35) (100 mg, 0,21 mmol), 4-(metylsulfonyl)xyclohexan-1-on (44 mg, 0,25 mmol) và axit axetic (0,012 ml, 0,21 mmol) trong DCM (2 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 90 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 0% đến 10% MeOH) và các đồng phân không đối quang được phân tách:

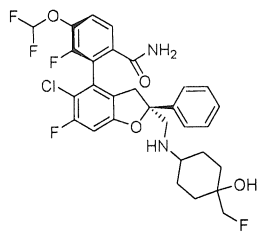
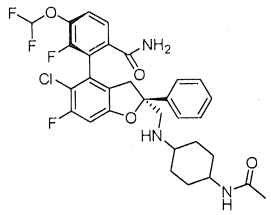
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (72 mg) (Ví dụ 54a): ^1H

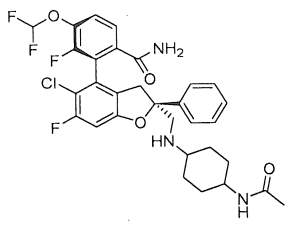
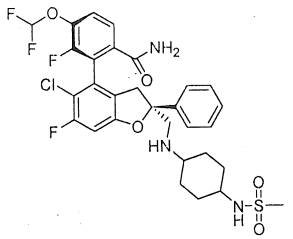
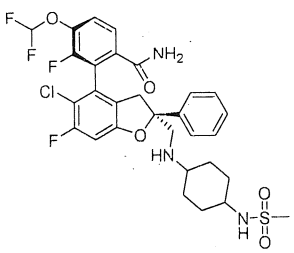
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (s, 1H), 7,71 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,16 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,99 – 2,78 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 1,86 – 1,45 (m, 4H), 1,37 – 1,35 (m, 2H). UPLC-MS 2: m/z 641,3 $[M+H]^+$, t_R = 4,32 phút

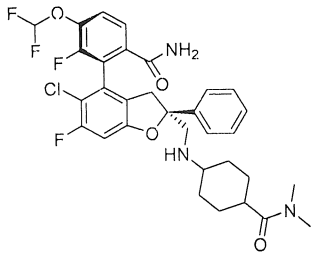
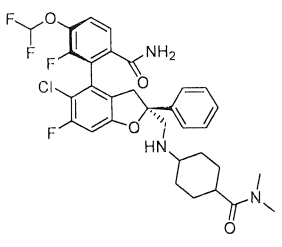
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (26 mg) (Ví dụ 54b): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,83 – 7,37 (m, 8H), 7,39 – 6,91 (m, 2H), 3,76 – 3,53 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,68 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,22 (m, 2H), 2,21 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,03 (m, 1H), 1,68 – 1,64 (m, 2H), 1,63 – 1,33 (m, 1H), 1,49 – 1,16 (m, 3H). UPLC-MS 2: m/z 641,3 $[M+H]^+$, t_R = 4,19 phút

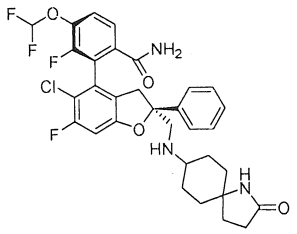
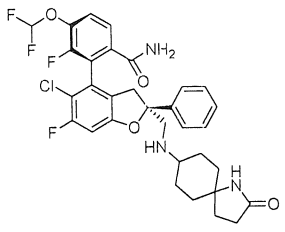
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 54a và ví dụ 54b

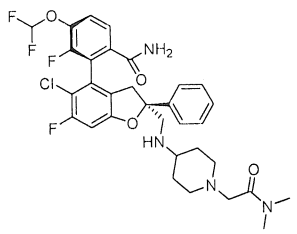
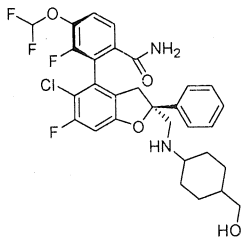
Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
55a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;	611,3 0,91 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,66 – 7,02 (m, 10H), 4,41 (s, 1H), 4,05 (d, J = 48,1 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,22 (s,

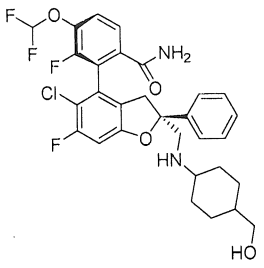
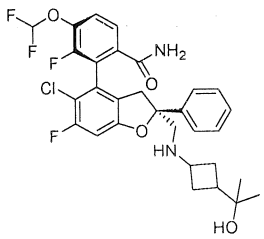
	4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexan-1-on (S-I) được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết		1H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,24 (s br, 4H).
55b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 55a	611,3 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,66 – 7,01 (m, 10H), 4,45 (s, 1H), 4,12 (d, J = 48,1 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,70 – 1,45 (m, 5H), 1,28 – 1,04 (m, 4H).
56a	 2-((2S,4S)-2-(((4-axetamidoxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; N-(4-oxoxyclohexyl)axetamit được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết	620,2 0,94 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,72 – 7,37 (m, 3H), 7,51 – 6,93 (m, 7H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,78 -1,62 (m, 7H), 1,22 – 0,78 (m, 4H).

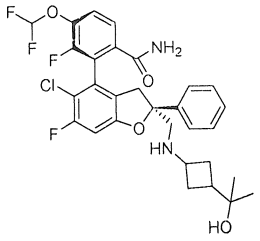
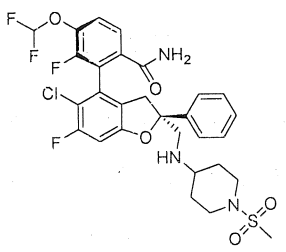
56b	 2-((2S,4S)-2-(((4-axetamidoxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 56a.	620,2 0,93 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,20 (m, 8H), 7,18 – 6,95 (m, 1H), 3,59 (s br, 1H), 3,49 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,86 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,53 – 0,71 (m, 8H).
57a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; N-(4-oxoxyclohexyl)metansulfonamit được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết	656,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,68 – 7,37 (m, 2H), 7,51 – 6,93 (m, 7H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,65 (m, 6H), 2,16 (s, 1H), 1,92 – 1,54 (m, 4H), 1,30 – 0,94 (m, 4H).
57b		656,3 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,69 – 7,13 (m, 7H), 7,27 – 6,95 (m, 1H), 6,77

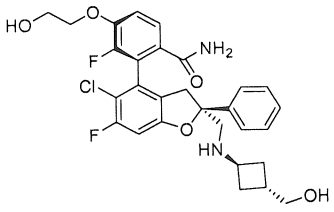
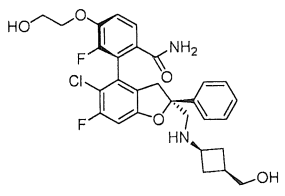
	2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 57a		(d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,17 (s br, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 5H), 2,41 (s, 1H), 1,63 – 0,83 (m, 8H).
58a	 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((4-(dimetylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; N,N-dimetyl-4-oxoxyclohexancarboxamit được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết	634,2 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 6,94 (m, 7H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,04 – 2,89 (m, 5H), 2,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,92 – 1,59 (m, 2H), 1,56 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,44 – 1,06 (m, 3H), 1,09 – 0,68 (m, 2H).
58b		634,2 1,02 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69 – 6,95 (m, 8H), 3,63 (d, J

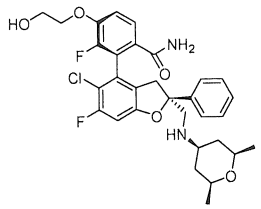
	2-((2S,4S)-5-clo-2-(((4-(dimetylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 58a		= 15,8 Hz, 1H), 3,18 – 2,65 (m, 9 H), 2,63 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 4H), 1,46 – 1,10 (m, 5H).
59a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 1-azaspiro[4.5]decan-2,8-dion được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng spiro[4.5] decanyl chưa biết	632,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,42 – 7,14 (m, 7H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,09 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,46 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 4H), 1,05 (s br, 2H).
59b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)metyl)-2-	632,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,12 (m, 5H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,50

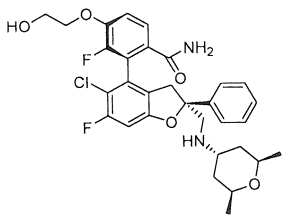
	phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng spiro[4.5] decanyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 59a		(d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,60 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,12 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 4H), 1,34 – 1,16 (m, 6H).
60	 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; N,N-dimetyl-2-(4-oxopiperidin-1-yl)axetamit được sử dụng trong sự amin hóa khử	649,4 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,40 – 7,22 (m, 7H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,14 – 2,59 (m, 11H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,81 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,12 (s br, 2H).
61a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-	593,3 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 8H), 7,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,47 (d, J = 15,8 Hz,

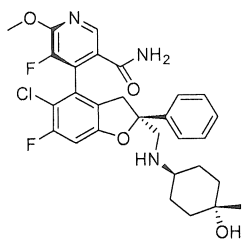
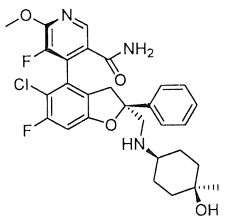
	phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 4-(hydroxymetyl)xyclohexanon được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết		1H), 3,18 – 3,06 (m, 3H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,48 (s, 2H), 1,50 – 0,90 (m, 8H).
61b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclohexyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 61a	593,3 0,89 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 3H), 7,40 – 7,14 (m, 7H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97 (s br, 2H), 2,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,16 (s br, 1H), 1,91 - 1,57 (m, 4H), 1,34 – 1,02 (m, 2H), 0,93 – 0,72 (m, 2H).
62a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-	593,2 1,02 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,68 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,15 (m, 5H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 3H), 3,45 (d, J

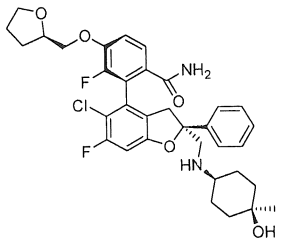
	dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutanon được sử dụng trong sự amin hóa khử, hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclobutyl chưa biết		= 15,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 3H), 2,11 (dd, J = 7,1, 5,7 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 17,3, 8,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,53 (m, 2H), 1,60 – 1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
62b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Hóa học lập thể tuyệt đối trên vòng xyclobutyl chưa biết, đồng phân lập thể của ví dụ 62a	593,2 0,98 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 5H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,94 (s br, 2H), 1,51 (s br, 2H), 1,44 – 1,10 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).
63		642,3 0,92 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,15 (m, 6H), 7,09

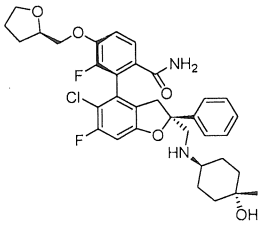
	2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on được sử dụng trong sự amin hóa khử		(d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 4H), 1,72 – 1,55 (m, 2H), 1,38 – 1,04 (m, 2 H).
64a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Ví dụ 38 và 3-(hydroxymetyl)xyclobutanon được sử dụng trong sự amin hóa khử	559,2 0,71 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,30 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 3H).
64b		559,2 0,73 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,24

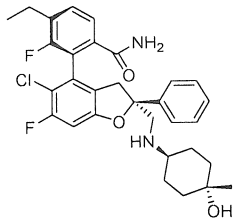
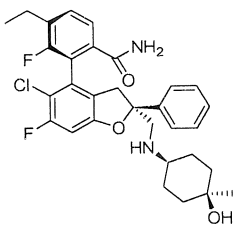
	2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 64a		(m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 – 3,71 (m, 2H), 3,41 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,25 (s br, 3H).
65a	 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((2R,4r,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Ví dụ 38 và (2R,6S)-2,6-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on được sử dụng trong sự amin hóa khử	587,4 0,77 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 – 3,72 (m, 3H), 3,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,80

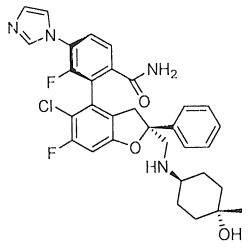
			(d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,03 (dd, J = 6,2, 2,5 Hz, 6H), 0,68 (q, J = 11,6 Hz, 2H).
65b	 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((2R,4s,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 65a	587,4 0,81 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J =9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 2H), 0,89 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 6H).

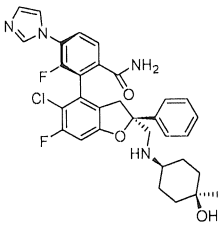
66a	 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit; Ví dụ 42 và 4-hydroxy-4-metylxyclohexanon được sử dụng trong sự amin hóa khử	558,3 0,82 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,94 (s br, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 4H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 3H), 2,35 (s br, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,28 – 1,17 (m, 2H), 1,14 – 1,03 (m, 2H), 1,03 (s, 3H)
66b	 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 66a	558,3 0,87 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 – 7,23 (m, 6H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 4H),

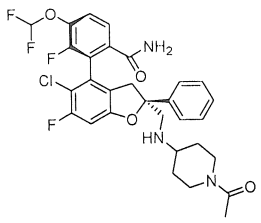
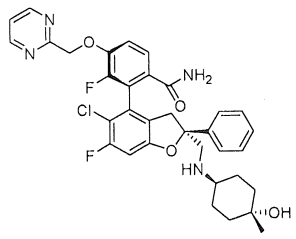
			1,29 – 1,14 (m, 4H), 1,05 (s, 3H).
67a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit; 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit được sử dụng cho sự amin hóa khử. Hợp chất này được điều chế tương tự với ví dụ 32a bằng cách sử dụng aryl bromua (R)-2-brom-3-flo-4-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzonitril (N-XVIII).	627,4 0,91 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (qd, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,3, 6,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 4H), 1,29 – 1,21 (m, 2H), 1,19

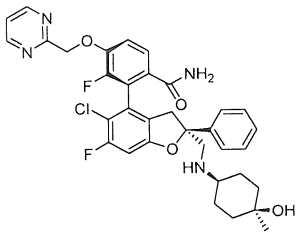
			–1,13 (m, 3H), 1,04 (s, 3H).
67b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 67a	627,4 0,89 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,61 – 1,57 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 3H), 1,09 – 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)

68a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit; 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit được sử dụng cho sự amin hóa khử. Hợp chất này được điều chế tương tự với ví dụ 32a bằng cách sử dụng aryl bromua 2-brom-4-etyl-3-flobenzonitril (N-XIX).	555,2 1,02 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,42 – 1,35 (m, 2H), 1,27 – 1,17 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,5Hz, 3H), 1,09 – 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)
68b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit;	555,2 1,07 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,6

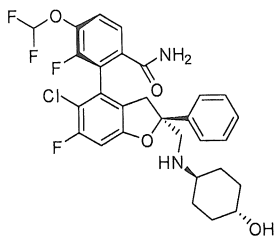
	Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 68a		Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 4H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 5H), 1,04 (s, 3H).
69a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit; 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit được sử dụng cho sự amin hóa khử. Hợp chất này được điều chế tương tự với ví dụ 32a bằng cách sử dụng aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzonitril (N-XX)	593,3 0,68 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,29 – 8,23 (m, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,90 (t, J = 8,1 Hz, 11H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,47 (s, 1 H), 3,50 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 1,91

			– 1,86 (m, 1 H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 4 H), 1,10 (s, 3H)
69b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 69a	593,3 0,71 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 77,15 – 7,10 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 3H), 2,22 – 2,19 (m, 1H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,30 – 1,21 (m, 2H),1,19 – 1,12 (m, 2H), 1,05 (s, 3H)

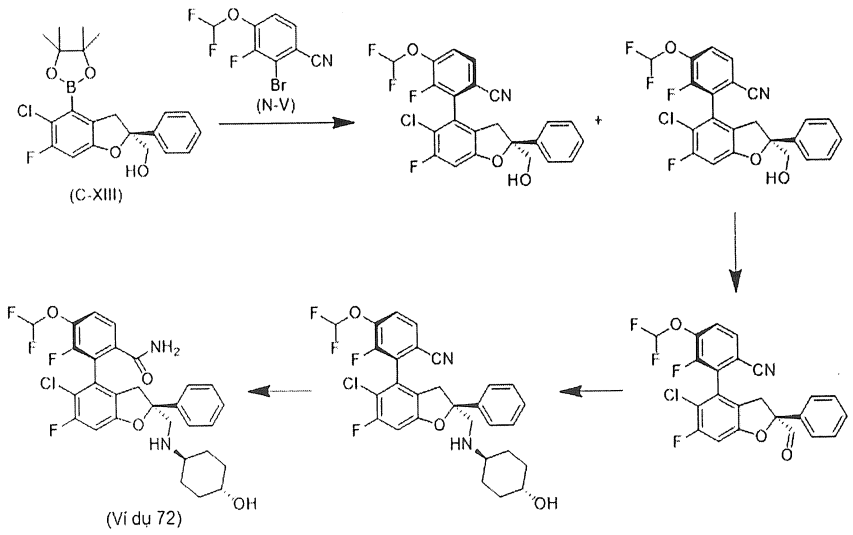
70	 2-((2S,4S)-2-(((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 1-axetylpiperidin-4-on được sử dụng trong sự amin hóa khử	606,3 0,88 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,24 (m, 7H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 3,99 (s br, 1H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,75 – 0,80 (m, 9H).
71a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit; 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit được sử dụng cho sự amin hóa khử. Hợp chất này được điều chế tương tự với ví dụ 32a bằng	635,4 3,62 (2)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,59 (s br, 1H), 7,52 – 7,20 (m, 9H), 7,14 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,94 (s br, 2H), 2,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H), 1,25 –

	cách sử dụng aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzonitril (N-XXI)		1,12 (m, 2H), 1,10 – 0,98 (m, 2H), 0,99 (s, 3H)
71b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử cùng với ví dụ 71a	635,4 3,78 (2)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,60 (s br, 1H), 7,52 – 7,35 (m, 4H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (s br, 1H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,19 (s br, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 4H), 1,32 – 1,07 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).

Ví dụ 72: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 72:



Bước 1: 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril và 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril

Khuấy huyền phù của (S)-(5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIII) (10 g, 17,30 mmol), 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V) (5,52 g, 20,76 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,792 g, 0,865 mmol), 4,6-bis(diphenylphosphino)-10H-phenoxazin (0,954 g, 1,730 mmol) và K_3PO_4 (11,02 g, 51,9 mmol) trong toluen (80 ml) và nước (20 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng đồng phân không đối quang đơn lẻ.

2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (3,21 g) : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,99

(dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,57 – 7,25 (m, 7H), 5,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+NH_4]^+$, t_R = 1,19 phút

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (3,14 g): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,04 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,27 (m, 7H), 5,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 16,2 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 508,2 $[M+format]^-$, t_R = 1,20 phút

Bước 2: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (0,99 ml, 13,90 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,61 ml, 6,95 mmol) trong DCM (20 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (2,93 g, 6,32 mmol) trong DCM (20 ml) cũng như là TEA (4,40 ml, 31,6 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,92 g) dưới dạng bột màu hơi nâu. UPLC-MS 1: t_R = 1,24 phút.

Bước 3: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril

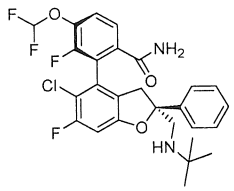
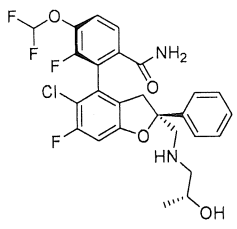
Dưới Ar bổ sung trans-4-aminoxyclohexanol (1,457 g, 12,65 mmol) và AcOH (0,362 ml, 6,32 mmol) vào dung dịch của 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (2,92 g, 6,32 mmol) trong 1,2-dicloetan (25 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (4,02 g, 18,97 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 100%

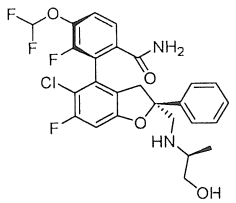
EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (2,90 g) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 1: m/z 561,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 phút.

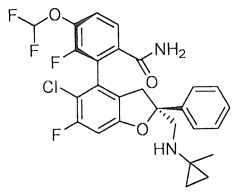
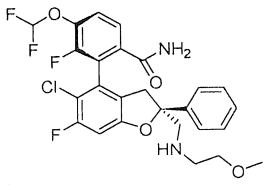
Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 72)

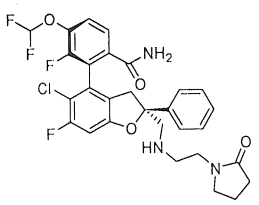
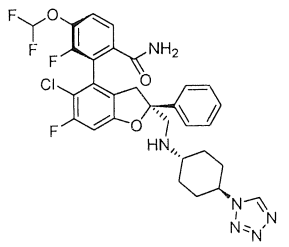
Ở nhiệt độ phòng bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (0,688 g, 1,603 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (2,90 g, 5,17 mmol) trong EtOH (20 ml) và nước (20 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,33 g) dưới dạng bột không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,15 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,83 – 1,57 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,13 – 0,98 (m, 2H), 0,96 – 0,79 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 579,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 72 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

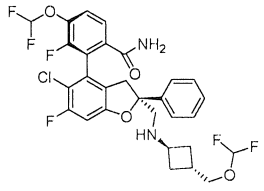
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 72

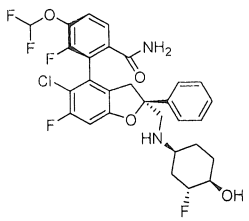
Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
73	 2-((2S,4S)-2-((tert-butylamino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 2-metylpropan-2-amin được sử dụng trong sự amin hóa khử	537,2 0,92 (1)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,23 (m, 7H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H)
74	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((R)-2-hydroxypropyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;	539,3 0,93 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59 – 7,14 (m, 9H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,5 Hz,

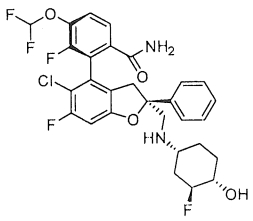
	(R)-1-aminopropan-2-ol được sử dụng trong sự amin hóa khử		1H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,86 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 1,56 (br s, 1H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H)
75	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; (S)-2-amino-1-propanol được sử dụng trong sự amin hóa khử	539,3 0,91 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59 – 7,15 (m, 9H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,87 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 1,49 (br s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

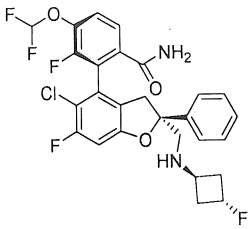
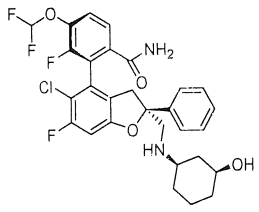
76	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((1-metylxyclopropyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 1-metylxyclopropanamin được sử dụng trong sự amin hóa khử	535,3 0,95 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,59 – 7,14 (m, 9H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 0,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 0,18 (s, 2H)
77	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-metoxyetyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 2-metoxyetanamin được sử dụng trong sự amin hóa khử	540,2/541,1 1,03 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 5,5

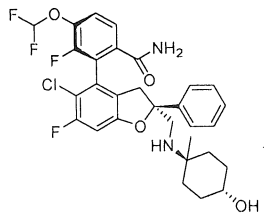
			Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,88 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,59 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H)
78	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 1-(2-aminoetyl)pyrolidin-2-on được sử dụng trong sự amin hóa khử	592,2 0,90 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,63 – 7,12 (m, 9H), 7,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 4H), 3,02 – 2,82 (m, 3H), 2,57 (br s, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H)
79		631,3 0,90 (1)	(400 MHz, CDCl3) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, J

	2-((2S,4S)-2-((((trans)-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; trans-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexanamin (S-II) được sử dụng trong sự amin hóa khử		= 8,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,23 (m, 6H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 48,4 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,20 – 2,97 (m, 3H), 2,51 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,02 (dd, J = 28,7, 14,6 Hz, 2H), 1,82 (q, J = 12,4, 11,2 Hz, 2H), 1,23 (q, J = 13,1, 12,3 Hz, 3H)
80	 2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutyl)amino)metyl)-	615,3 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,61 -- 7,14 (m, 9H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,62

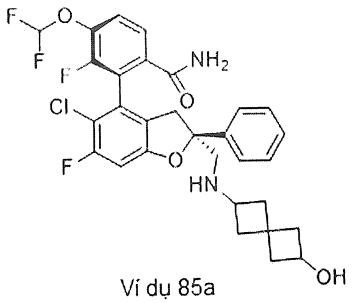
	6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutanamin (S-III) được sử dụng trong sự amin hóa khử		(t, J = 76,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 1,88 – 1,65 (m, 4H)
81a	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1S,3R,4R)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; (1R,2R,4S)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-IV) được sử dụng trong sự amin hóa khử	597,2 0,99 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,22 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 1H), 3,54 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (d, J =

			15,7 Hz, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,58 – 1,32 (m, 6H)
81b	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1R,3S,4S)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; (1S,2S,4R)-4-amino-2-floxyclohexanol (S-V) được sử dụng trong sự amin hóa khử	597,2 0,97 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,35 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 2,95 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,50 – 1,44 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 3H)

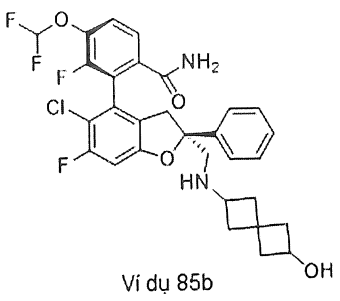
82	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-3-floxyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Trans-3-flo-xyclobutylamin được sử dụng trong sự amin hóa khử	553,2 1,01 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,23 (m, 7H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,13 – 4,98 (m, 1H), 3,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,32 (br s, 1H), 2,91 – 2,83 (m, 3H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,92 (br s, 1H)
83	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; (1S,3R)-3-aminoxyclohexanol được sử dụng trong sự amin hóa khử	579,3 0,92 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (br s, 1H), 7,59 – 7,13 (m, 9H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,04 – 2,79 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 1H),

			2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,48 (m, 6H), 1,39 – 1,18 (m, 2H), 0,98 – 0,67 (m, 3H)
84	 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-1-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Trans-4-amino-4-metylxyclohexanol được sử dụng trong sự amin hóa khử	593,2 0,97 (1)	(400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,60 – 7,13 (m, 9H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 1,61 – 1,02 (m, 9H), 0,94 (s, 1H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ 85a và ví dụ 85b: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 85a) và 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 85b):



Ví dụ 85a



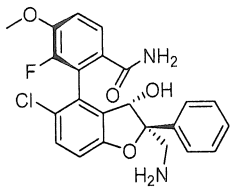
Ví dụ 85b

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 72. 6-Aminospiro[3.3]heptan-2-ol triệt quang được sử dụng trong sự amin hóa khử. Cả hai hợp chất nêu ở đề mục được phân lập bằng tách bất đối xứng của hỗn hợp đồng phân không đối quang sau khi amin hóa khử bằng cách sử dụng HPLC điều chế bất đối xứng (Chiralpak IC 250x25 mm I.D., 5µm, heptan/DCM/EtOH 8:1:1 + DEA 0,05%, tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút). Cấu hình tuyệt đối của gốc spiro trong hợp chất nêu ở đề mục tương ứng không được xác định.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 85a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 6H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,15 – 6,73 (m, 2H), 4,05 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 4H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,01 (m, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 591,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 phút Chiral HPLC (Chiralpak IC 250x4,6 mm I.D., 5µm, heptan/DCM/EtOH 8:1:1 + 0,05% DEA, tốc độ dòng chảy: 1 mL/min): t_R = 10,63 min

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 85b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 8H), 7,14 – 6,75 (m, 2H), 4,04 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 4H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 3H), 1,84 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 1,68 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 1,30 (br s, 1H), 0,91 (br s, 1H). UPLC-MS 1: m/z 591,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút Chiral HPLC (Chiralpak IC 250x4,6 mm I.D., 5µm, heptan/DCM/EtOH 8:1:1 + 0,05% DEA, tốc độ dòng chảy: 1 mL/min): t_R = 11,85 min

Ví dụ 86: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit

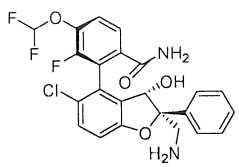


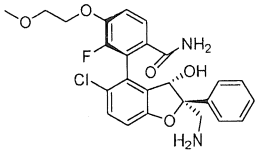
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VI) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 86): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 7H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 443,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút

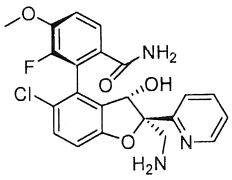
Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 443,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 phút.

Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 86

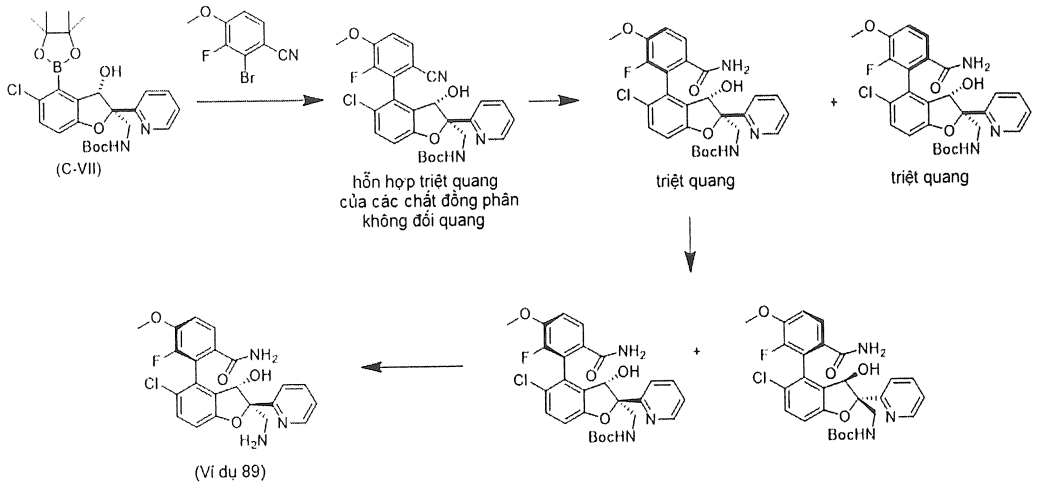
Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
87	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-	479,2 0,78 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 – 7,53 (m, 4,3H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 3,4H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m,

	dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		1,3H), 5,01 (s, 1H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H)
88	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	487,4 0,73 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 (s br, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 2H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 13,9 Hz, 1H)

Ví dụ 89: 2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 89:



Bước 1: Tert-butyl (((2R*,3S*,4S*)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2R*,3S*,4R*)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục triệt quang (450 mg) được thu lấy từ tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang (C-VII) (847 mg, 1,35 mmol) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (403 mg, 1,75 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 526,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,12 phút và 1,14 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2R*,3S*,4R*)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hợp chất triệt quang nêu ở đề mục được thy lấy dưới dạng các đồng phân không đối quang triệt quang riêng rẽ từ hỗn hợp của tert-butyl (((2R*,3S*,4S*)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang và tert-butyl (((2R*,3S*,4R*)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat triệt quang (450 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2 sau đó là sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/MeOH, Gradien: từ 0% đến 5% MeOH).

Tert-butyl (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (296 mg): UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 phút.

Tert-butyl (((2R*,3S*,4R*)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (130 mg): UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,93 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Đưa chất triệt quang tert-butyl (((2R*,3S*,4S*)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (288 mg) đi HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×20mm, 5 µm, heptan/(EtOH + DEA 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút, 1,5 ml/lần phun, 7 lần phun) để thu được hợp chất nêu ở đề mục lần lượt dưới dạng các đồng phân đối ảnh riêng rẽ với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%:

Tert-butyl (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (133 mg): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, heptan/(EtOH + DEA 1%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút): t_R = 7,96 phút. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 phút.

Tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (121 mg): HPLC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, heptan/(EtOH + DEA 1%) 6:4, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút): t_R = 11,70 phút. UPLC-MS 1: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,01 phút.

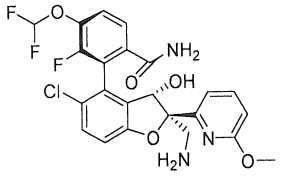
Bước 4: 2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 89)

Hợp chất nêu ở đề mục (100 mg) được thu lấy từ tert-butyl (((2R,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (125 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 3. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59 – 8,56 (m, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s br, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,39 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 444,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút

Cấu hình tuyệt đối của ví dụ 89 được xác nhận bằng cấu trúc tinh thể tia X.

Ví dụ 90: 2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như Ví dụ 89 từ hợp chất trung gian triệt quang tert-butyl (((2R*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-IX) và 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V).

Đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách sau khi khử bảo vệ Boc bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7 N trong MeOH), gradien: từ 0 đến 10% (amoniac 7N trong MeOH)):

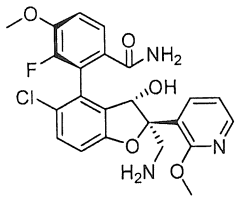
đồng phân không đối quang triệt quang (2R*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,77 phút, đồng phân không đối quang triệt quang (2R*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,63 phút. Đưa chất triệt quang 2-((2R*,3S*,4S*)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit vào SFC điều chế bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×20mm, 5 µm, nhiệt độ cột 40°C, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để lần lượt thu được hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%:

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 90): SFC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): 2,41 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,80 (s,

3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 1,46 (s br, 1H). UPLC-MS 1: m/z 510,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút

Đồng phân đối ảnh khác 2-((2S,3R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit: SFC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 7:3, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút): 5,62 phút.

Ví dụ 91: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 89 từ hợp chất trung gian triệt quang ((2S*,3S*)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)axit boronic (C-X) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

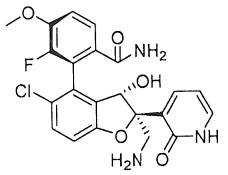
Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách đầu tiên bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: MeOH từ 0 đến 10%): đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,59 phút, đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,71 phút. Đưa đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4S*) vào HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x30 mm I.D., 5µm, EtOH/MeOH 1:1 + DEA 1%, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút) để thu được cả hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >98%.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 91): HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm I.D., 5µm, n-heptan:EtOH 80:20 +DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 10,85 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,26 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd,

J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 3H), 1,22 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 474,1$[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

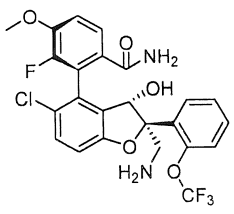
Đồng phân đối ảnh khác: 2-((2R,3R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit HPLC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250x4,6 mm I.D., 5µm, n-heptan:EtOH 80:20 +DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 6,31 phút

Ví dụ 92: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Ở nhiệt độ phòng Bổ sung HCl (84 µl, 0,34 mmol, 4 N trong dioxan) vào 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 91.) (8 mg, 0,017 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ, cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+7,3 mM NH_4OH, Dung môi rửa giải B: ACN, Gradien: từ 5 đến 100% B trong 20 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,24 (br s, 2H). UPLC-MS 1: m/z 460,1$[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút

Ví dụ 93: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 89 từ hợp chất trung gian triệt quang tert-butyl (((2S*,3S*)-5-clo-3-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

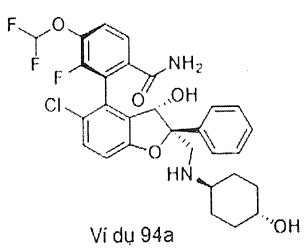
dioxaborolan-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-VIII) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách đầu tiên bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: MeOH 0% đến 10%): đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4R*): UPLC-MS 1: t_R = 0,67 phút, đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4S*): UPLC-MS 1: t_R = 0,81 phút. Đưa đồng phân không đối quang triệt quang (2S*,3S*,4S*) vào SFC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×25mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 65:35, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để thu được cả hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 93): SFC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×4,6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 65:35, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 2,57 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,22 (m, 7H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (s br, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,42 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 527,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 phút

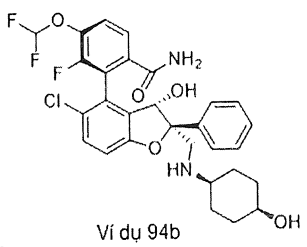
2-((2R,3R,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit SFC bất đối xứng (ChiralPak OZ-H, 250×6mm, 5 µm, CO_2/(EtOH + isopropylamin 1%) 65:35, tốc độ dòng chảy: 3 ml/phút) t_R = 7,15 phút.

Ví dụ 94a và ví dụ 94b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 94a) và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 94b)



Ví dụ 94a

...



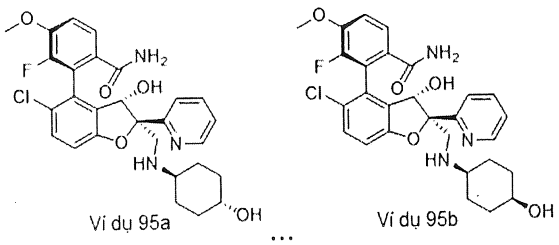
Ví dụ 94b

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với các Ví dụ 27a và 27b từ Ví dụ 87 và 4-hydroxyxyclohexanon.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 94a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 – 7,42 (m, 8,3H), 7,38 – 7,33 (m, 2,4H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1,3H), 4,95 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 4H), 1,60 – 1,50 (s br, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 phút

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 94b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 – 7,44 (m, 8,2H), 7,39 – 7,34 (m, 2,6H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1,2H), 4,97 (s, 1H), 4,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,60 – 3,56 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 577,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút

Ví dụ 95a và ví dụ 95b: 2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 95a) và 2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 95b)



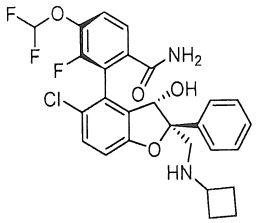
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 27a từ Ví dụ 89 và 4-hydroxyxyclohexanon.

2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 95a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 1H),

4,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 4H), 1,11 – 0,95 (m, 2H), 0,95 – 0,74 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 542,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 phút

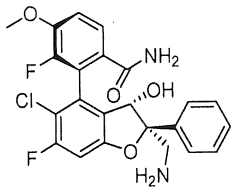
2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 95b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,20 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,55 – 3,50 (m, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 2H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 1,46 – 1,21 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 542,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

Ví dụ 96: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 27a từ Ví dụ 87 và xyclobutanon. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,52 (m, 3,3H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2,4H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 2,3H), 4,94 (s, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,65 – 1,46 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 533,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 96 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

Ví dụ 97: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



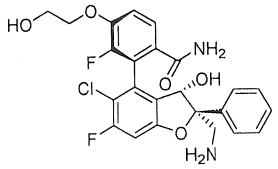
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril

(N-IV). Sự khử bảo vệ Boc cuối cùng được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 22, bước 5.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 97): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 5H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 13,9 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 461,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,78 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 461,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 phút.

Ví dụ 98: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục từ tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XIV) (0,50 g, 0,96 mmol) và 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) (0,33 g, 0,96 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 1 và được phân lập dưới dạng các đồng phân không đối quang riêng rẽ sau khi sắc ký:

Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (116 mg, bọt không màu): UPLC-MS 1: m/z 657,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,36 phút.

Tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (61 mg, dầu không màu): UPLC-MS 1: m/z 657,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 phút.

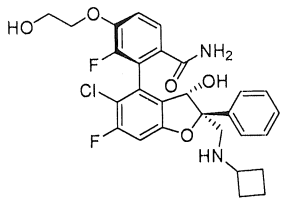
Bước 2: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, bọt màu vàng nhạt) được thu lấy từ tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (116 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. Nhóm THP rời ra trong quá trình phản ứng này. UPLC-MS 1: m/z 591,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 phút.

Bước 3: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 98)

Hợp chất nêu ở đề mục (95 mg) được thu lấy từ tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (105 mg) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả trong Ví dụ 22, bước 5. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ: 7,57 (s br, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 6,89 (s br, 1H), 4,97 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 2H), 3,73 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 14,1 Hz, 1H). UPLC-MS 1: m/z 491,3 [M+H]+, t_R =0,64.

Ví dụ 99: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



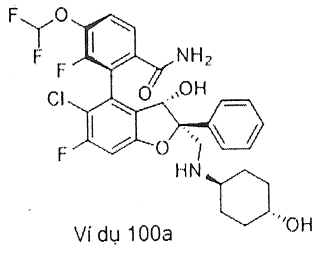
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 96 từ Ví dụ 98 và xyclobutanon. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,27 (m, 5H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,85

(s br, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,15 – 3,05 (m, 3H). 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 545,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút

Ví dụ 100a và ví dụ 100b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc

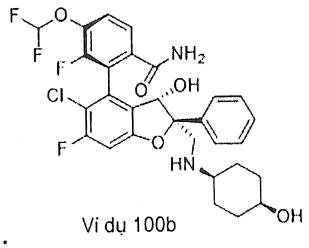
(2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-

2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 100a) và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 100b)



Ví dụ 100a

...



Ví dụ 100b

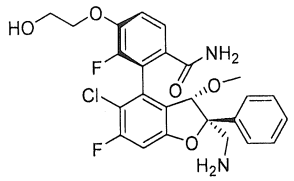
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với các Ví dụ 94a và 94b.

2-((2*S*,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 100a): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,50 (m, 4H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,33 (t, J = 73 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,72 – 1,66 (m, 4H), 1,09 – 1,00 (m, 2H), 0,96 – 0,86 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 595,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 phút

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 100b):

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56 – 7,52 (m, 4H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,34 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,25 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 1,45 – 1,27 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 594,9 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút

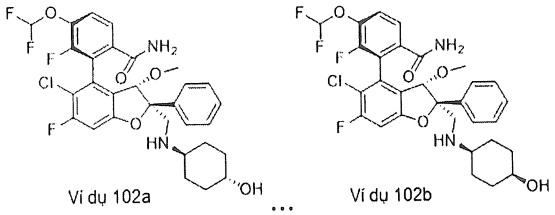
Ví dụ 101: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với các ví dụ 5a và ví dụ 48 từ hợp chất trung gian tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XV) và 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ:.7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 7,13 (s br, 1H), 4,95 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,18 . 4,09 (m, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,58 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 505,2 [M+H]+, t_R =0,64.

Các đồng phân không đối quang được phân tách sau khi ghép nối Suzuki: tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat: UPLC-MS 1: m/z 671,3 [M+H]+, t_R =1,43; tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat: UPLC-MS 1: m/z 671,3 [M+H]+, t_R =1,42.

Ví dụ 102a và ví dụ 102b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 102a) và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 102b)

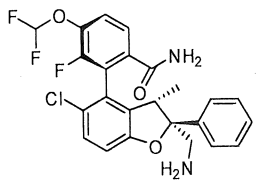


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với các Ví dụ 94a và 94b.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 102a): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 8H), 7,23 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46 – 4,42 (m, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 4H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,94 – 0,79 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 phút

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 102b): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 8H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), .4,28 – 4,24 (m, 1H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 1,45 – 1,25 (m, 8H). UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút

Ví dụ 103: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



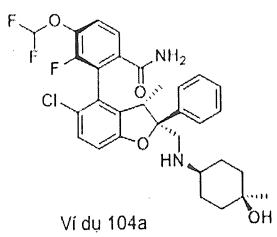
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XI) và 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V).

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 103): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7,80 - 7,18 (m, 11H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,36 – 3,33 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,54 –

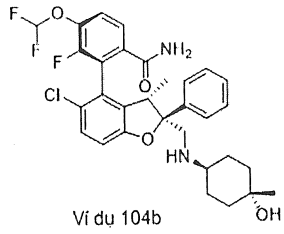
2,51(m, 1H), 1,07 (s br, 1H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 477,2 [M+H]+, t_R =0,78.

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit: UPLC-MS 1: m/z 477,2 [M+H]+, t_R =0,69.

Ví dụ 104a và ví dụ 104b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 104a) và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 104b)



Ví dụ 104a



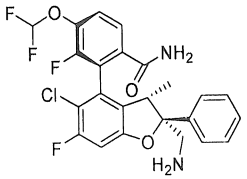
Ví dụ 104b

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với các Ví dụ 27a và 27b từ Ví dụ 103 và 4-hydroxy-4-metylxyclohexanon.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 104a): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,84 - 7,13 (m, 12H), 6,97 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 4H), 1,33 - 1,10 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,88 - 0,70 (m, 1 H). UPLC-MS 1: m/z 589,3 [M+H]+, t_R =0,84,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 104b): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,79 - 7,11 (m, 12H), 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 2 H), 1,44-1,13 (m, 4H), 1,13 - 0,93 (m, 8H), 0,91 - 0,82 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 589,3 [M+H]+, t_R =0,82.

Ví dụ 105: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit

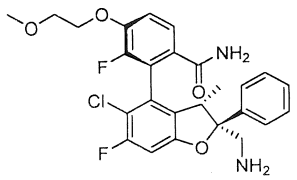


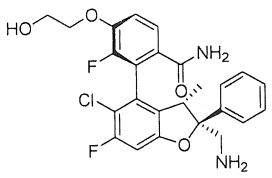
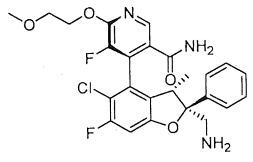
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI) và 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V).

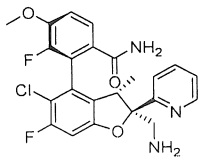
2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit (Ví dụ 105): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,88 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,1Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,48-7,18 (m, 7H), 7,09 (d, J = 9,5Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 1,09 (s br, 2H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 495,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit: UPLC-MS 1: m/z 495,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút.

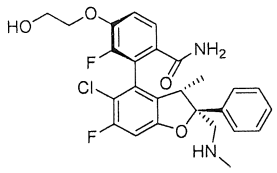
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 105

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
106	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-	503,2 0,74 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,66 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 6H), 7,08 (s br, 1H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,14 (m,

	dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		2H), 3,65 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1 proton dưới đỉnh nước, 3,16 – 2,96 (m, 2H), 1,10 (s br, 2H), 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
107	 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki. Nhóm Boc và THP được phân cắt cùng nhau trong bước cuối cùng.	489,3 0,64 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,69 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,11 (s br, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 1,11 (s br, 2H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
108	 4-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit; Aryl bromua metyl 4-clo-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinat (N-XXXII)	504,3 0,78 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 3H), 7,55 - 7,42 (m, 6H), 7,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,55 -3,40 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

	được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki, sự tổng hợp tương tự với ví dụ 18		
109	 2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit; Boronat tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVIII) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	460,4 0,70 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,60 – 8,56 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s br, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (qd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 7,3 Hz, 3H)

Ví dụ 110: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit

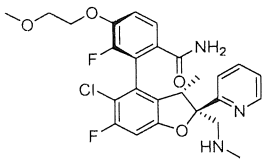


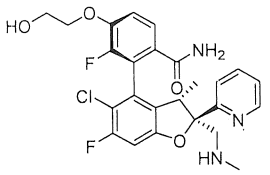
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 48 từ hợp chất trung gian tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI) và 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI). Trong quá trình biến đổi nitril thành nhóm amit dưới điều kiện tiêu chuẩn (Ví dụ 5a, bước 2) nhóm THP đã được phân cắt trước khi khử bảo vệ Boc.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 110): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 6H), 7,12 (s br, 1H), 7,08 (d = 9,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,93 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,75 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 503,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 phút

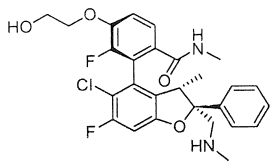
Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit: UPLC-MS 1: m/z 503,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 phút.

Các hợp chất sau dây được điều chế tương tự với ví dụ 110

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
111	 2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; Boronat tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-	518,4 0,73 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59 – 8,53 (m, 1H), 7,77 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s br, 1H), 7,59 (d, J = 8,6, Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (s br, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 3,69 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s,

	yl)metyl)carbamat (C-XVIII) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki		2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
112	 2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Boronat tert-butyl (((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVIII) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	504,3 0,59 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59 – 8,55 (m, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (s br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7, Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 3,53 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 113: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit



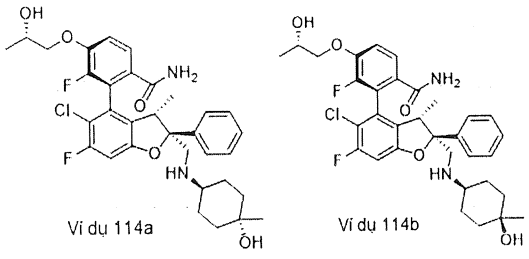
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 51 từ hợp chất trung gian tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-

2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI) và metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII). Các đồng phân không đối quang được phân tách sau khi khử bảo vệ Boc và THP cuối cùng.

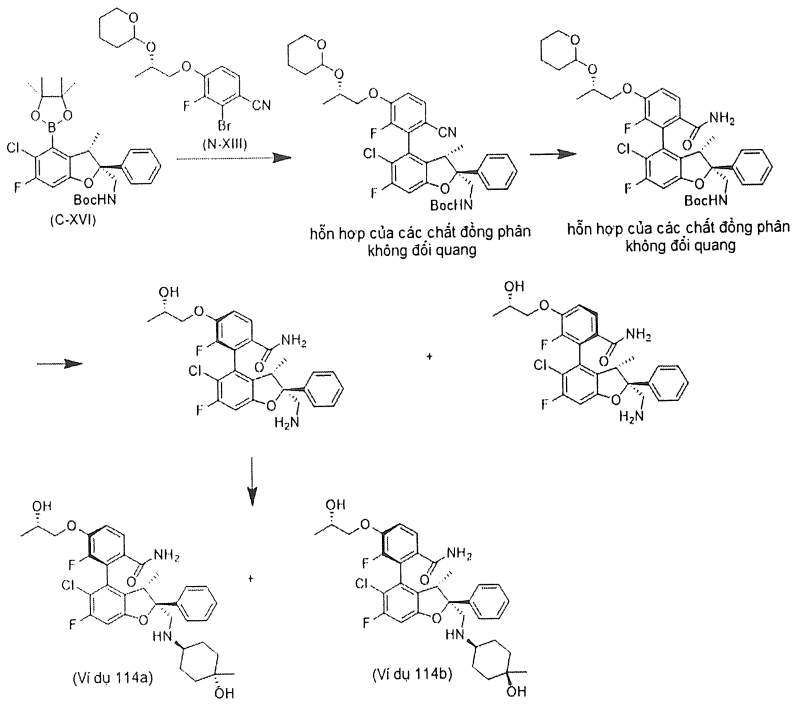
2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 113): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,20 – 8,12 (m, 1H), 7,50 - 7,28 (m, 7H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,92 – 4,90 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,63 – 2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 – 0,81 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 517,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit: UPLC-MS 1: m/z 517,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút.

Ví dụ 114a và ví dụ 114b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114a) và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114b)



Sơ đồ phản ứng ví dụ 114:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Tạo huyền phù hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI) (550 mg, 1,06 mmol), 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII) (399 mg, 1,115 mmol), N-XantPhos Pd G3 CAS [1602922-03-1] (98 mg, 0,106 mmol), và K_3PO_4 (376 mg, 3,19 mmol) trong toluen (6 ml) và nước (2 ml) và sục với Ar. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 21 giờ. Bổ sung EtOAc và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết lớp nước trở lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 5% đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (453 mg). UPLC-MS 1: m/z 669,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,49 và 1,50 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-

flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Bổ sung ở nhiệt độ phòng hydrido (axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin (II) (58 mg, 0,134 mmol) vào huyền phù của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (450 mg, 0,672 mmol) trong EtOH (8 ml) và nước (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (437 mg). UPLC-MS 1: m/z 687,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34, 1,35, 1,36 và 1,38 phút (do nhóm bảo vệ THP triệt quang được sử dụng 2 đỉnh có thể nhìn thấy trong UPLC đối với hỗn hợp này của hợp chất nêu ở đề mục).

Bước 3: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

Hòa tan hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (434 mg, 0,63 mmol) trong HCl (4 ml, 4 M trong dioxan). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc và dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết lớp nước trở lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 5% đến 50% EtOAc) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng các đồng phân không đối quang.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (117 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 4,93 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 24,3, 5,7 Hz, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,12 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút

2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (169 mg): UPLC-MS 1: m/z 503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 phút.

Bước 4: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114a) và

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114b)

Bổ sung ở nhiệt độ phòng 4-hydroxy-4-metylxyclohexanon (35 mg, 0,27 mmol), sau đó là natri triaxetoxyborohydrua (145 mg, 0,69 mmol) và axit axetic (0,015 ml) vào dung dịch của 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (115 mg, 0,23 mmol) trong DCM (2,8 ml). Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ (20 ml) và chiết bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5µm 250 x 30 mm; pha động: CO_2/[IPA+NH_3 1%] 70/30; tốc độ dòng chảy 100 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng đồng phân lập thể đơn lẻ.

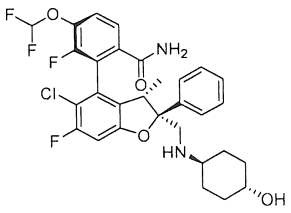
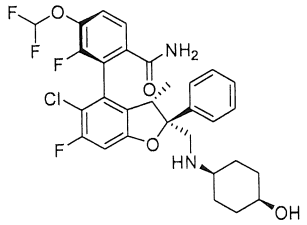
2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

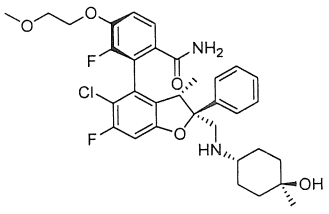
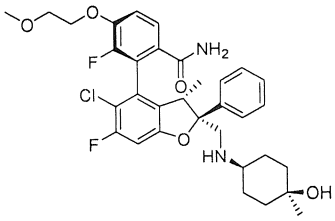
hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114a) (44 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,28 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm; 5µm; pha động: CO_2/[IPA+isopropylamin 1%] 75:25; dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 4,49 phút. Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 114a liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

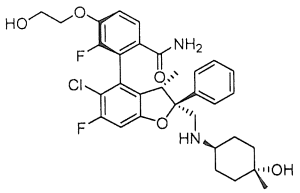
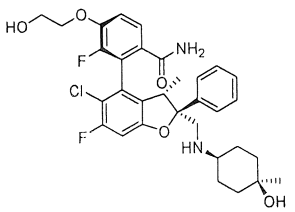
2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

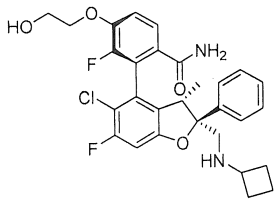
hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114b) (23 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,6, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 4H), 1,24 (td, J = 13,3, 6,6 Hz, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,75 phút SFC bất đối xứng (Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm; 5µm; pha động: CO_2/[IPA+isopropylamin 1%] 75:25; dòng chảy: 3 ml/phút): t_R = 7,46 phút

Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 114a và ví dụ 114b

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^1H NMR
115a	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit; Ví dụ 105 được sử dụng trong sự amin hóa khử	593,3 0,82 (1)	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : 7,80 (s br, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 7H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 4,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,17 – 2,12 (m, 1H), 1,69 – 1,63 (m, 4H), 1,11 – 0,97 (m, 2H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 – 0,77 (m, 4H)
115b	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;	593,3 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,24 (m, 7H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 1,40– 1,27 (m, 9H), 0,94 (d, J =

	Được tạo thành trong sự amin hóa khử bước cùng với ví dụ 115a		7,1 Hz, 3H), 0,86 – 0,74 (m, 1H)
116a	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; Ví dụ 106 được sử dụng trong sự amin hóa khử	615,5 0,81 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (4H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,68 – 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,70 – 1,46 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 4H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,3 Hz, 3H)
116b	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử bước cùng với ví dụ 116a	615,5 0,84 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,68 – 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 4H), 1,25-1,15 (m,

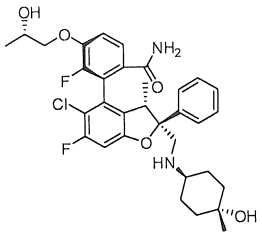
			5H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,3Hz, 3H)
117a	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Ví dụ 107 được sử dụng trong sự amin hóa khử Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 117a liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.	601,2 0,69 (1) 601,2 2,95 (2)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,64 (s br, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,09 (s br, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,87 (s br, 1H).
117b	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-	601,5 0,71 (1) 601,3 3,13 (2)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s br, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08

	metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*s*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Được tạo thành trong sự amin hóa khử bước cùng với ví dụ 117a		(s br, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,08 (m, 1H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,45 – 1,39 (m, 4H), 1,27 – 1,11 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,85 (s br, 1H)
118	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Được điều chế tương tự với ví dụ 96 từ Ví dụ 107	543,4 0,71 (1)	(400 MHz, MeOD) δ (ppm) : 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49-7,22 (m, 6H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 3,91 – 3,89 (m, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 4H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

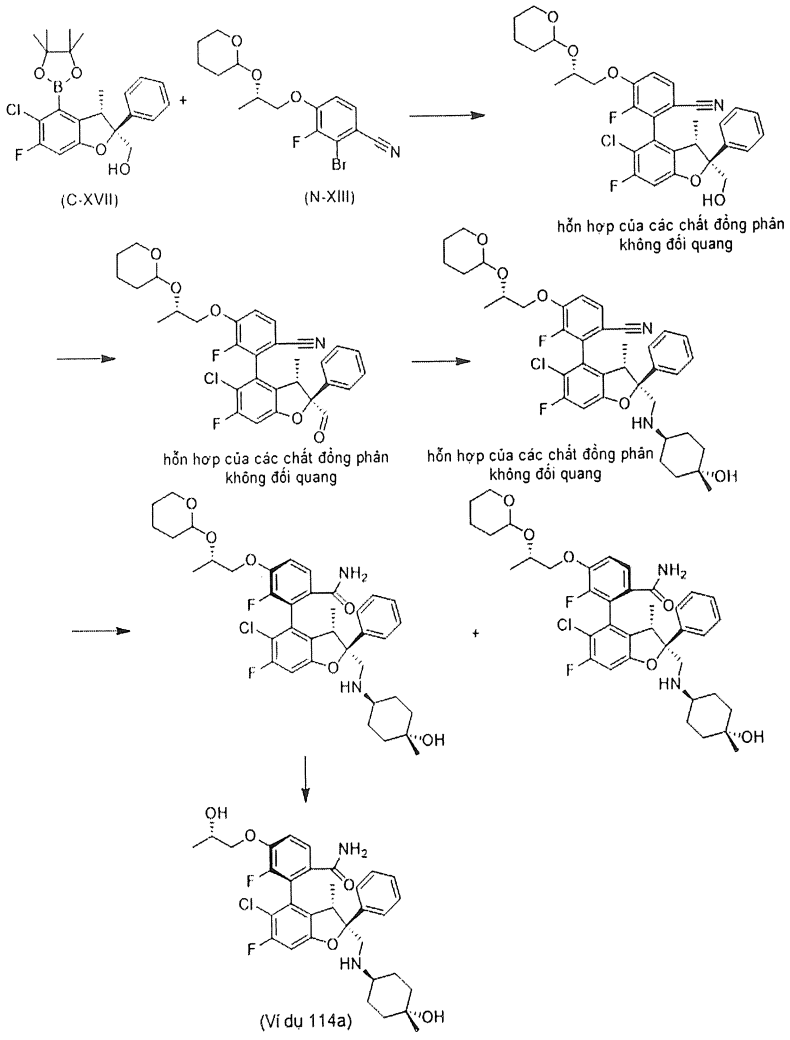
Các ví dụ chẳng hạn như được thể hiện trong bảng trên đây cũng có thể được điều chế bằng con đường tổng hợp khác như được lấy ví dụ đối với Ví dụ 114a dưới đây:

Phương pháp tổng hợp khác đối với Ví dụ 114a: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-

metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit



Phương pháp tổng hợp khác sơ đồ phản ứng ví dụ 114a:



Bước 1: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril

Bổ sung từng giọt dung dịch của ((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII) (15,53 g, 35,2 mmol) trong toluen (60 ml) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII) (13,88 g, 38,8 mmol), K_3PO_4 (22,44 g, 106 mmol) và N-XantPhos Pd G3 (Aldrich cat. No. 794228) (1,623 g, 1,762 mmol) trong toluen (80 ml) và nước (40 ml) ở dòng hồi lưu và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung EtOAc và nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng EtOAc, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Hep, gradien: từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (10,41 g). UPLC-MS 1: sản phẩm không thể ion hóa; t_R = 1,27 phút, 1,28 phút và 1,30 phút.

Bước 2: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril

Ở nhiệt độ -78 °C bổ sung dung dịch của DMSO (5,80 ml, 82 mmol) trong DCM (40 ml) vào dung dịch có khuấy của oxalyl clorua (3,57 ml, 40,8 mmol) trong DCM (100 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (14,55 g, 25,5 mmol) trong DCM (20 ml). Sau 15 phút, bổ sung TEA (17,79 ml, 128 mmol) và để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến 0°C trong khoảng thời gian 30 phút. Bổ sung DCM và nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha hữu cơ bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (14,50 g) mà được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. UPLC-MS 1: m/z 567,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,38 phút và 1,39 phút.

Bước 3: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-

4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril

Ở nhiệt độ phòng bổ sung axit axetic (2,192 ml, 38,3 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (14,50 g, 25,5 mmol) và trans-4-amino-1-metylxyclohexanol (3,30 g, 25,5 mmol) trong DCE (100 ml) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (10,82 g, 51,1 mmol) ở nhiệt độ 60°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 15 phút nữa. Để thực hiện phản ứng phụ bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 6% MeOH) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (10,34 g). UPLC MS 1: m/z 681,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,13 phút, 1,15 phút và 1,18 phút (hơn 2 đỉnh trong UPLC do nhóm bảo vệ THP triệt quang).

Bước 4: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit

Bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (0,5 g, 1,165 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (10,34 g, 15,17 mmol)

trong EtOH (70 ml) và nước (30 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung EtOAc và nước và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng EtOAc, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Hòa tan phần cặn còn lại trong MeOH và cho đi qua hộp chứa Nhựa PL-thiol MP (Agilent, StratoSpheres SPE) để loại bỏ lượng vết kim loại. Cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien: từ 0% đến 12% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang

Đối với mỗi đồng phân không đối quang đã tách riêng 2 đỉnh có thể nhìn thấy trong UPLC do nhóm bảo vệ THP triệt quang.

2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit (5,53 g): UPLC-MS 1: m/z 699,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,92 phút và 0,95 phút

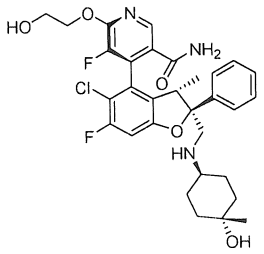
2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit (4,26 g): UPLC-MS 1: m/z 699,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,02 phút và 1,04 phút.

Bước 5: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114a)

Bổ sung HCl (50 ml, 4 M trong dioxan) vào 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit (4,26 g, 6,09 mmol) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien: từ 0% đến 13% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,26 g).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,33 – 2,28 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 615,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,77 phút UPLC-MS 2: m/z 615,3 $[M+H]^+$; t_R = 3,33 phút

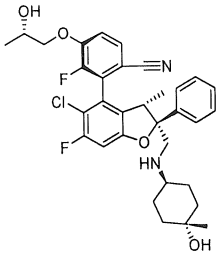
Ví dụ 119: 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 114a (phương pháp tổng hợp khác) từ hợp chất trung gian ((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII) và 5-flo-4-iot-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinonitril (N-XII). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,22 (m, 4H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (d, J = 34,8 Hz, 9H), 1,08 – 0,74 (m, 5H). UPLC-MS 1: m/z 602,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

Các đồng phân không đối quang được phân tách trước khi khử bảo vệ Boc và THP cuối cùng: 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 686,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 phút; 4-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinamit: UPLC-MS 1: m/z 686,8 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút.

Ví dụ 120: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2S)-2-hydroxypropoxy]benzonitril

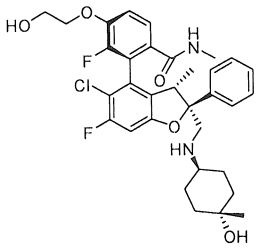


Bổ sung pyridin p-toluensulfonat (77 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (sản phẩm của bước 3 của phương pháp tổng hợp khác của ví dụ 114a) (105 mg, 0,15 mmol) trong EtOH (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế và các đồng phân không đối quang được phân tách.

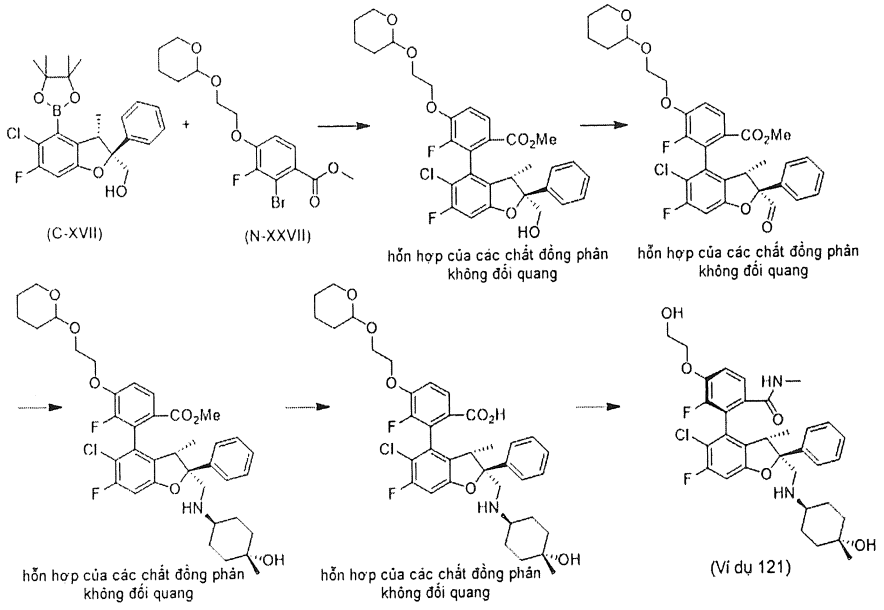
2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2S)-2-hydroxypropoxy]benzonitril (Ví dụ 120, 26 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3 H), 7,38 – 7,25 (m, 4H), 5,00 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 3H), .4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,12 (s br, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 2H), 1,26 – 1,25 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,07 – 1,00 (m, 2H), 1,01 – 0,97 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 597,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril: UPLC-MS 1: m/z 597,6 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút.

Ví dụ 121: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylbenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 121:



Bước 1: Metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Khuấy huyền phù của ((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XVII) (1 g, 2,388 mmol), metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-

XXVII) (1,081 g, 2,87 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,109 g, 0,119 mmol), 4,6-bis(diphenylphosphino)-10H-phenoxazin (0,132 g, 0,239 mmol) và K_3PO_4 (1,521 g, 7,17 mmol) trong toluen (15 ml) và nước (3 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (206 mg). UPLC-MS 1: m/z 606,3 $[M+17]^+$, t_R = 1,26 phút.

Bước 2: Metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Ở nhiệt độ -78°C bổ sung DMSO (0,054 ml, 0,77 mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,034 ml, 0,383 mmol) trong DCM (4 ml). Sau 30 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung dung dịch của hỗn hợp của metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (205 g, 0,35 mmol) trong DCM (2 ml) cũng như là TEA (0,24 ml, 1,740 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, sau đó chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (200 mg) dưới dạng bột màu hơi nâu. UPLC-MS 1: t_R = 1,28 phút.

Bước 3: Metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat

Ở nhiệt độ phòng bổ sung axit axetic (0,020 ml, 0,344 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-

dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (202 mg, 0,34 mmol) và trans-4-amino-1-metylxyclohexanol (0,89 g, 0,69 mmol) trong DCE (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (219 mg, 1,032 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung DCM và dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (135 mg). UPLC-MS 1: m/z 700,4 $[M+H]^+$; t_R = 1,03 phút.

Bước 4: Axit 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic

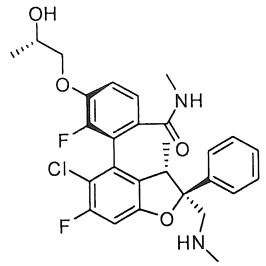
Ở nhiệt độ phòng bổ sung $LiOH.H_2O$ (13,34 mg, 0,557 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của Metyl 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (130 mg, 0,186 mmol) trong dioxan/nước (1:1, 4 ml). Khuấy dung dịch trong này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 48 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 N, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (87 mg) ở tỉ lệ 12:1 (trong quá trình phản ứng phụ nhóm THP rời ra một phần). UPLC-MS 1: m/z 686,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,90 và 0,94 phút.

Bước 5: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-

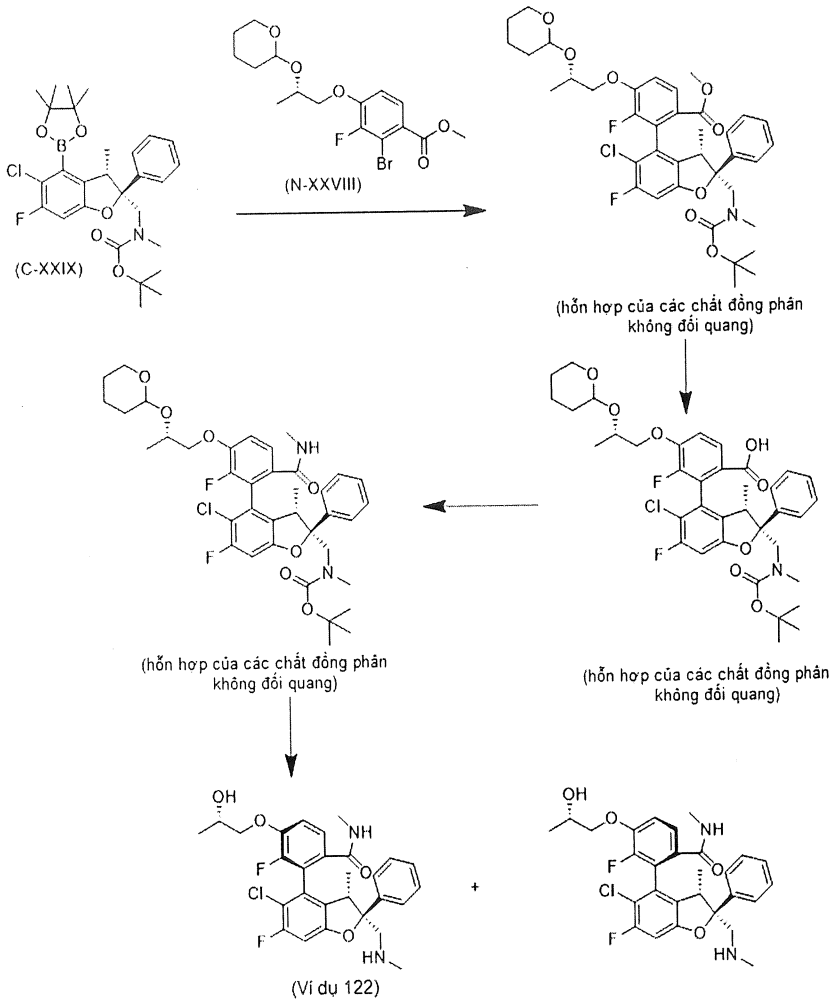
hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylbenzamit (Ví dụ 121)

Bổ sung HATU (72 mg, 0,190 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của axit 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic (87 mg, 0,127 mmol), DIPEA (0,221 ml, 1,27 mmol) và metylamin hydroclorua (42,8 mg, 0,63 mmol) trong DMF (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Sau đó, hòa tan phần cặn trong dioxan (2 ml) và bổ sung HCl (0,158 ml, 0,634 mmol, 4 M trong dioxan) và khuấy dung dịch trong này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, sau đó chiết bằng EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM, MeOH, gradien từ 0% đến 10% MeOH) và sau đó bằng HPLC điều chế (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+ TFA 0,1%, B:ACN, Gradien: từ 5% đến 100% B trong 20 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg) dưới dạng bột không màu (đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit không được phân lập). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 4H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,10 – 3,06 (m, 2H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), 1,27 – 1,12 (m, 2H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 615,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

Ví dụ 122: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]-*N*-metylbenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 122:



Bước 1: Metyl 2-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-

dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat

Bổ sung dung dịch của tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX) (5,55 g, 10,4 mmol) trong toluen (20 ml) vào dung dịch có khuấy của metyl 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat (N-XXVIII) (4,90 g, 12,5 mmol), N-XantPhos (0,576 g, 1,04 mmol), Pd_2dba_3 (0,478 g, 0,52 mmol) và K_3PO_4 (6,65 g, 31,3 mmol) trong toluen (30 ml) và nước (10 ml) ở nhiệt độ 100°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 616,6 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R =1,59 phút.

Bước 2: Axit 2-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoic và axit 2-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoic

Ở nhiệt độ phòng bổ sung natri hydroxit (10,6 ml, 21,2 mmol, 2N trong nước) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của metyl 2-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat và metyl 2-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoat (1,7 g, 2,11 mmol) trong THF (12 ml) và MeOH (12 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 16 giờ. Làm bay hơi THF và MeOH. Axit hóa pha nước thu được bằng HCl 2N đến độ pH 3 và chiết bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên

Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của các sản phẩm nêu ở đề mục (1,67 g). UPLC-MS 1: m/z 602,6 $[M+H\text{-}BOC]^+$, t_R = 1,44 phút, 1,45 phút, 1,46 phút và 1,47 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Ở nhiệt độ phòng bổ sung DIPEA (1,592 ml, 9,11 mmol) vào huyền phù có khuấy của hỗn hợp của axit 2-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoic và axit 2-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzoic (1,6 g, 2,28 mmol), metylamin hydroclorua (0,769 g, 11,4 mmol) và TBTU (1,097 g, 3,42 mmol) trong DMF (25 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong EtOAc và nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,62 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 715,7 $[M+H]^+$, t_R =1,45 phút, 1,46 phút và 1,48 phút.

Bước 4: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]-*N*-metylbenzamit (Ví dụ 122)

Bổ sung HCl (30 ml, 120 mmol, 4N trong dioxan) vào hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-3-

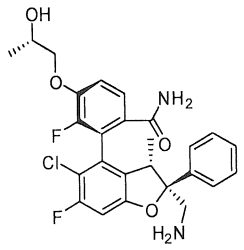
metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (1,62 g, 1,42 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM và bổ sung vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, (amoniac 7N trong MeOH)/DCM, gradien từ 0% đến 12% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được bọt không màu mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+NH_4OH 7,3mM, dung môi rửa giải B: ACN, gradien: 15% B trong thời gian 4 phút, sau đó từ 15 đến 45% B trong 40 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Làm khô lạnh của các phân đoạn sản phẩm thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng dưới dạng bột không màu.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit hoặc

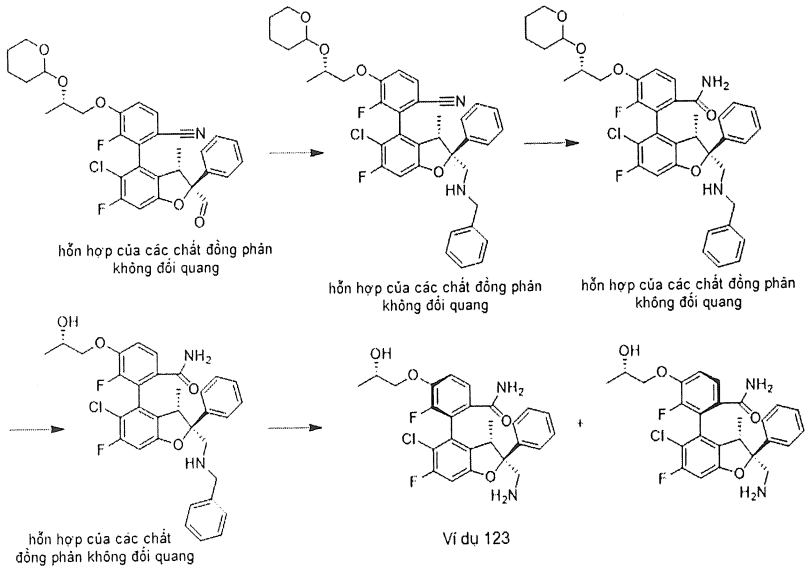
(2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]-*N*-metylbenzamit (Ví dụ 122) (604 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,12 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit (60 mg): UPLC-MS 1: m/z 531,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 phút.

Ví dụ 123: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 123:



Bước 1: 2-((2S,3S,4S)-2-((Benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-2-((Benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril

Bổ sung axit axetic (0,030 ml, 0,53 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-formyl-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (sản phẩm của bước 1 trong phương pháp tổng hợp khác của ví dụ 114a) (200 mg, 0,35 mmol) và benzylamin (113 mg, 1,06 mmol) trong DCE (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (149 mg, 0,70 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời

gian 2 giờ. Bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (178 mg). UPLC MS 1: m/z 659,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,21 phút và 1,23 phút.

Bước 2: 2-((2S,3S,4S)-2-((Benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit

Bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (17,62 mg, 0,041 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril và 2-((2S,3S,4R)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (178 mg, 0,21 mmol) trong EtOH (3 ml) và nước (1 ml) và khuấy các chất phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/Hep, gradien: từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (130 mg). UPLC MS 1: m/z 677,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,00 phút, 1,02 phút, 1,03 phút và 1,05 phút (mỗi đồng phân không đối quang chia thành 2 đỉnh trong UPLC do nhóm THP triệt quang).

Bước 3: 2-((2S,3S,4S)-2-((Benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung HCl (4 ml, 16,0 mmol, 4 M trong dioxan) vào hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-

dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzamit (130 mg, 0,15 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung DCM sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien: từ 0% đến 8% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (90 mg). UPLC MS 1: m/z 593,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,76 phút và 0,80 phút.

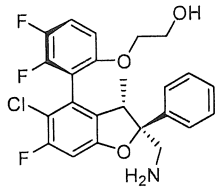
Bước 4: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (Ví dụ 123)

Ở nhiệt độ phòng bổ sung Pd/C (10 mg, 0,094 mmol, 10 % theo khối lượng) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của 2-((2S,3S,4S)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit và 2-((2S,3S,4R)-2-((benzylamino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (90 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới khí H_2 trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/(amoniac 7N trong MeOH), gradien: từ 0% đến 12% (amoniac 7N trong MeOH)) sau đó là HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+ NH_4OH 7,3mM, B:ACN, Gradien: từ 10% đến 50% B trong 20 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Làm bay hơi axetonitril từ các phân đoạn sản phẩm và chiết pha nước thu được bằng DCM; rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng.

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (Ví dụ 123) (10 mg). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 3H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 1,38 - 1,01 (m, 5H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 503,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,68 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit: UPLC MS 1: m/z 503,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,59 phút.

Ví dụ 124: 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(2,3-diflo-6-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat

Khuấy hỗn hợp của tert-butyl (((2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XVI) (300 mg, 0,58 mmol), 2-(2-brom-3,4-diflophenoxy)etanol (N-II) (161 mg, 0,64 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (76 mg, 0,12 mmol) và K_3PO_4 (369 mg, 1,74 mmol) trong dioxan (4,3 ml) và H_2O (1,4 ml) dưới Ar ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước, pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô (hộp tách pha) và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 70% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (112 mg).

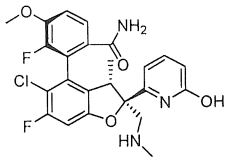
Bước 2: 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục (6,5 mg) được thu lấy bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 5 và các đồng phân không đối quang được phân tách bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+7,3mM NH_4OH, B: ACN, Gradien: 10% trong thời gian 4 phút, sau đó từ 10 đến 60% B trong 20 phút giữ 3 phút, Dòng chảy 40 ml/phút).

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol (Ví dụ 124) (112 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,30 (m, 6H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 3H), 2 proton ẩn dưới đỉnh nước, 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC MS 1: m/z 464,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,89 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-(2-((2S,3S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol: UPLC MS 1: m/z 464,3 $[M+H]^+$; t_R = 0,80 phút.

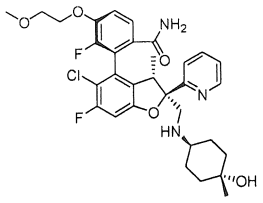
Ví dụ 125: 2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(6-hydroxypyridin-2-yl)-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với phương pháp tổng hợp khác Ví dụ 114a từ hợp chất trung gian ((2S,3S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanol (C-XIX) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV). Sự amin hóa khử của hợp chất trung gian aldehyt với metylamin hydroclorua được thực hiện như được mô tả đối với Ví dụ 122 và metylamin được giữ không bảo vệ. Nhóm bảo vệ benzyl được phân cắt trong bước cuối cùng. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,29 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,35 – 6,00 (br, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 490,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút

Các đồng phân không đối quang được phân tách trước khi khử bảo vệ benzyl: 2-((2R,3S,4S)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 580,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 phút; 2-((2R,3S,4R)-2-(6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 580,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,83 phút.

Ví dụ 126: 2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit

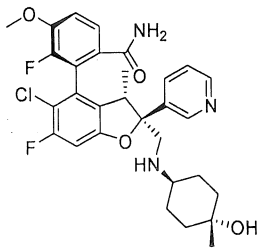


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a, từ (trans)-4-((((2R,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol (C-XX) và 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX) bằng sự ghép nối Suzuki sau đó là thủy phân nitril thành amit tương ứng và phân tách đồng phân không đối quang.

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit (Ví dụ 126): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,55-8,53 (m, 1H), 7,75 (td, J=7,7, 1,8Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,19-6,99 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,69-0,82 (m, 15H). UPLC-MS 1: m/z 616,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2R,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit: UPLC-MS 1: m/z 616,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút.

Ví dụ 127: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit

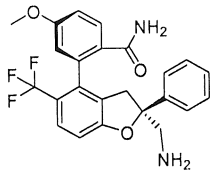


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ (trans)-4-((((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)-1-metylxyclohexan-1-ol (C-XXI) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) bằng sự ghép nối Suzuki sau đó là thủy phân nitril thành amit tương ứng và phân tách đồng phân không đối quang.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 127): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (s br, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 1H), 1,64 – 1,59 (m, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 1,09 – 0,97 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 572,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 572,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 phút.

Ví dụ 128: 2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-metoxybenzamit



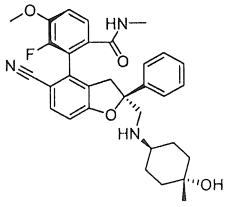
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a bắt đầu từ tert-butyl (S)-((2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXII) và 2-brom-4-metoxybenzonitril.

2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-metoxybenzamit (Ví dụ 128): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s br, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 3H), 6,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,31 (d, J = 16,4 Hz,

1H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 1,36 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 443,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,89 phút

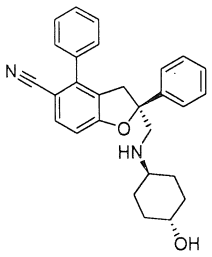
Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 443,2 [M+H]+, t_R =0,69.

Ví dụ 129: 2-((2S,4R)-5-Xyano-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 121 từ (S)-2-(hydroxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIII) và metyl 2-brom-3-flo-4-metoxybenzoat (N-XXVI). UPLC-MS 1: m/z 544,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút. Theo UPLC-MS đồng phân không đối quang khác không được tạo thành.

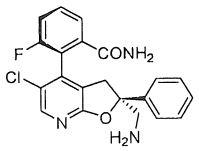
Ví dụ 130: (S)-2-((((trans)-4-Hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril



Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (22,9 mg, 0,028 mmol) vào dung dịch có khuấy của (S)-4-brom-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril (C-XXIV) (120 mg, 0,281 mmol), axit phenylboronic (51,4 mg, 0,421 mmol) và K_3PO_4 (238 mg, 1,123 mmol) trong dioxan (4 ml) và H_2O (1,3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4

khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (103 mg) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 7H), 7,38 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,17 – 2,87 (m, 3H), 2,65 – 2,43 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,83 – 1,58 (m, 4H), 1,12 – 0,84 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 425,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Ví dụ 131: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-flobenzamit

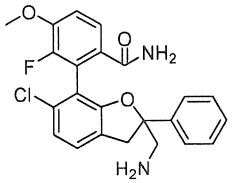


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl (S)-((4-brom-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat (C-XXV) và 3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. Trong sự ghép nối Suzuki SPhos-Pd-G2 được sử dụng. Đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách sau khi thủy phân nitril thành amit bằng SFC (Reprospher PEI 250x30 mm, 5 µm, CO_2/MeOH 15% đến 25% trong 10 phút, tốc độ dòng chảy: 30 ml/phút): tert-butyl (((2S,4S)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat: UPLC-MS 1 *m/z* 498,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,09 phút và tert-butyl (((2S,4R)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat: UPLC-MS 1 *m/z* 498,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 phút.

Tert-butyl (((2S,4S)-4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-2-yl)metyl)carbamat được khử bảo vệ Boc để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 131): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 - 7,26 (m, 9H), 3,58 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H). UPLC-MS 1 *m/z* 398,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút

Ví dụ 132: 2-(2-(aminometyl)-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



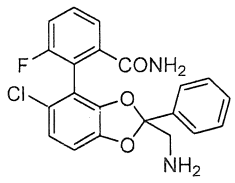
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl ((6-clo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVI) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng đồng phân không đối quang triệt quang được phân tách đầu tiên bằng HPLC điều chế (SunFire RP18 30x100 mm, dung môi: ACN/nước): đồng phân không đối quang triệt quang 1: UPLC-MS 1: t_R = 0,81 phút, đồng phân không đối quang triệt quang 2: UPLC-MS 1: t_R = 0,63 phút. Đưa đồng phân không đối quang triệt quang 1 đi HPLC bất đối xứng (Chiralpak AS-H 250x20 mm 5µm, heptan/EtOH 6:4 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút) để thu được cả hai đồng phân đối ảnh ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh >97%.

2-(2-(aminometyl)-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit với cấu hình tuyệt đối chưa biết (Ví dụ 132): HPLC bất đối xứng (Chiralpak AS-H 250x4,6 mm 5µm, heptan/EtOH 6:4 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 8,11 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s br, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 7H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,78 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 434,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút

Đồng phân đối ảnh khác 2-(2-(aminometyl)-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit với cấu hình tuyệt đối chưa biết: HPLC bất đối xứng (Chiralpak AS-H 250x4,6 mm 5µm, heptan/EtOH 6:4 + DEA 0,1%, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút) t_R = 14,17 phút.

Ví dụ 133: 2-(2-(aminometyl)-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-3-flobenzamit



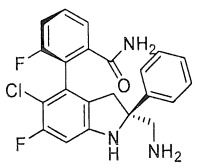
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat (C-XXVII) và 3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. Trong sự ghép nối Suzuki SPhos-Pd-G2 được sử dụng. Đồng phân không đối quang triệt quang tert-butyl ((5-clo-4-(2-xyano-6-flophenyl)-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat được phân tách sau khi ghép nối Suzuki bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc). Đồng phân không đối quang triệt quang 1: ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 - 7,72 (m, 3H), 7,59 - 7,34 (m, 4H), 7,23 – 7,03 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,29 phút Đồng phân không đối quang triệt quang 2: ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 - 7,71 (m, 3H), 7,57 - 7,37 (m, 4H), 7,13 (td, J = 17,4, 7,4 Hz, 3H), 3,65 (qd, J = 15,1, 6,5 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: m/z 481,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 phút Đồng phân không đối quang triệt quang 2 được biến đổi thành amit tương ứng và đồng phân đối ảnh của tert-butyl ((4-(2-carbamoyl-6-flophenyl)-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)metyl)carbamat được phân tách bằng HPLC bất đối xứng (Chiralcel OD-H 250x20 mm 5µm, heptan/EtOH/MeOH 90:5:5, tốc độ dòng chảy: 10 ml/phút):

Đồng phân đối ảnh 1: HPLC bất đối xứng (Chiralcel OD-3 100x2 mm 3µm, heptan/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, tốc độ dòng chảy: 0,42 ml/phút) t_R = 2,37 phút

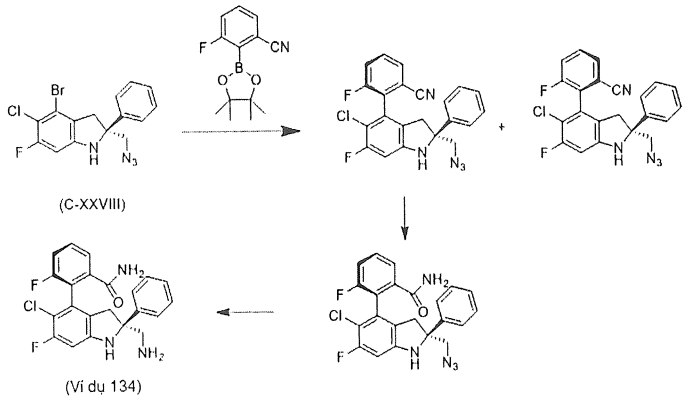
Đồng phân đối ảnh 2: HPLC bất đối xứng (Chiralcel OD-3 100x2 mm 3µm, heptan/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, tốc độ dòng chảy: 0,42 ml/phút) t_R = 4,67 phút

Đồng phân đối ảnh 1 được khử bảo vệ Boc để thu được hợp chất nêu ở đề mục với cấu hình tuyệt đối chưa biết. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,36 (m, 9H), 6,94 (qd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 2H). UPLC-MS *m/z* 399,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút Chiral HPLC: (CHIRALPAK IA; heptan/DCM/EtOH 65:30:5, flow: 1 mL/phút) t_R = 11,2 min, >99% ee.

Ví dụ 134: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 134:



Bước 1: 2-((2S,4S)-2-(Azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzonitril, và 2-((2S,4R)-2-(azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzonitril

Sục hỗn hợp của (S)-2-(azidometyl)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenylindolin (C-XXVIII) (645 mg, 1,69 mmol), 3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (CAS 62741-47-5) (590 mg, 2,388 mmol), K_3PO_4 (3,4 ml, 5,10 mmol, 1,5 M trong nước) và chất xúc tác SPhos Pd G2 (140 mg, 0,194 mmol), được tạo huyền phù trong THF (10 ml), với Ar, sau đó khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 90°C. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Chiết lớp nước trở lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAC 5% đến 22% EtOAc) để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng:

2-((2S,4S)-2-(azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzonitril (156 mg): UPLC-MS 1: m/z 422,1 / 424,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 phút.

2-((2S,4R)-2-(azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzonitril (217 mg) : UPLC-MS 1: m/z 422,2 / 424,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 phút.

Bước 2: 2-((2S,4S)-2-(Azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzamit

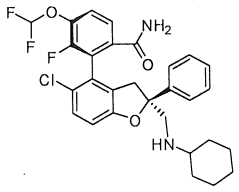
Hợp chất nêu ở đề mục (105 mg) được thu lấy từ 2-((2S,4S)-2-(azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzonitril (150 mg, 0,36 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. UPLC-MS 1: m/z 440,1 / 442,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,11 phút.

Bước 3: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 134)

Bổ sung trimetylphosphin (0,4 ml, 0,364 mmol, 1 M trong THF) sau đó là nước (0,1 ml) vào dung dịch có khuấy của 2-((2S,4S)-2-(azidometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzamit (100 mg, 0,227 mmol) trong THF (5 ml), đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch của $NaHCO_3$ 5%, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ hai lần bằng nước muối. Chiết các lớp nước trở lại bằng EtOAc. Làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM / MeOH, gradien: từ 0% đến 20% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg). UPLC-MS 1: m/z 414,2 / 416,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,12 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 16,2, 1,9 Hz, 1H). Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 134 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

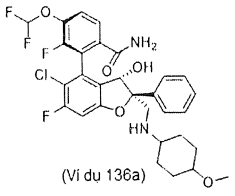
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự với các ví dụ trên đây:

Ví dụ 135: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((xyclohexylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit

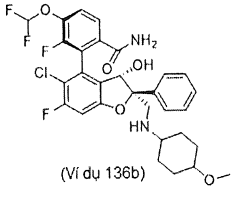


UPLC-MS 1: m/z 545,2 $[M+H]^+$, t_R = 1,03 phút.

Ví dụ 136a và ví dụ 136b: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit và 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



(Ví dụ 136a)



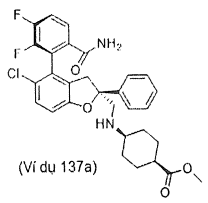
(Ví dụ 136b)

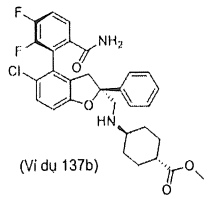
Ví dụ 136a và 136b lần lượt có cấu hình cis và trans tại vòng xyclohexyl. Hóa học lập thể tuyệt đối tại vòng xyclohexyl đối với các ví dụ tương ứng không được xác định.

Ví dụ 136a: UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,94 phút.

Ví dụ 136b: UPLC-MS 1: m/z 609,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 phút.

Ví dụ 137a và ví dụ 137b: Metyl (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat (Ví dụ 137a) và metyl (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat (Ví dụ 137b)

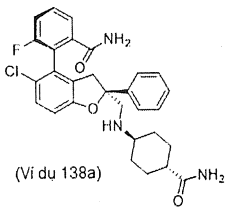

(Ví dụ 137a)

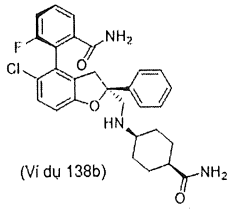

(Ví dụ 137b)

Ví dụ 137a: UPLC-MS 1: m/z 555,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,99 phút.

Ví dụ 137b: UPLC-MS 1: m/z 555,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,96 phút.

Ví dụ 138a và ví dụ 138b: 2-((2S,4S)-2-((((Trans)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 138a) và 2-((2S,4S)-2-((((cis)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 138b)


(Ví dụ 138a)

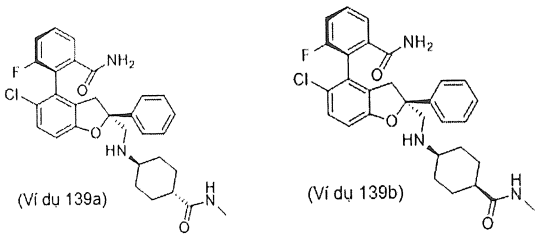

(Ví dụ 138b)

Ví dụ 138a: UPLC-MS 1: m/z 522,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 phút.

Ví dụ 138b: UPLC-MS 1: m/z 522,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút.

Ví dụ 139a và ví dụ 139b: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 139a) và 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-

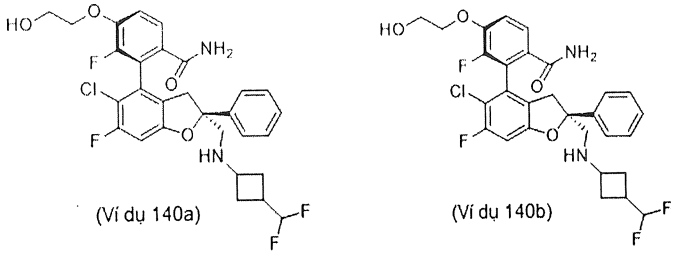
(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit (Ví dụ 139b)



Ví dụ 139a: UPLC-MS 1: m/z 536,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,81 phút.

Ví dụ 139b: UPLC-MS 1: m/z 536,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,85 phút.

Ví dụ 140a và ví dụ 140b: 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit và 2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit

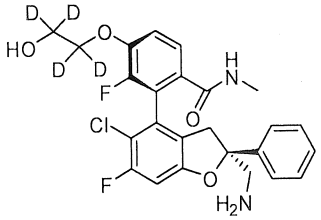


Ví dụ 140a và 140b lần lượt có cấu hình cis và trans tại vòng xyclobutyl. Hóa học lập thể tuyệt đối tại vòng xyclobutyl đối với các ví dụ tương ứng không được xác định.

Ví dụ 140a: UPLC-MS 1: m/z 579,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút.

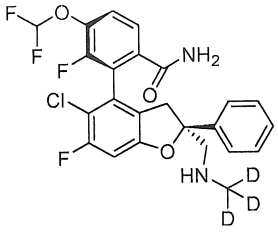
Ví dụ 140b: UPLC-MS 1: m/z 579,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút.

Ví dụ 141: 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)-N-metylbenzamit



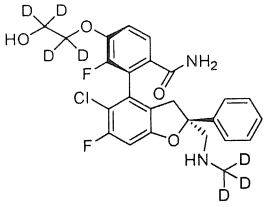
UPLC-MS 1: m/z 493,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút.

Ví dụ 142: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit



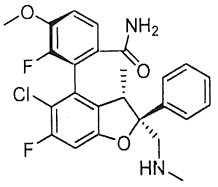
UPLC-MS 1: m/z 498,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,84 phút.

Ví dụ 143: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)benzamit

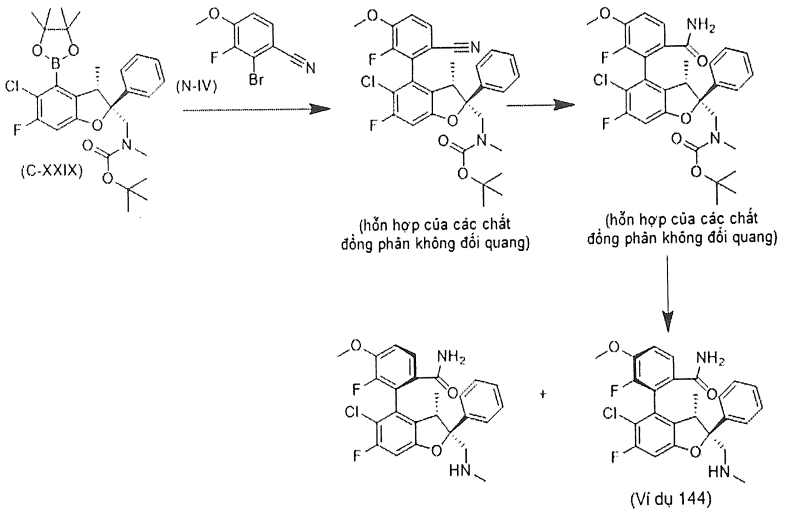


UPLC-MS 1: m/z 496,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 min

Ví dụ 144: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-metoxybenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 144:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung dung dịch của tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX) (30 g, 46,3 mmol) trong toluen (40 ml) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (12,77 g, 55,5 mmol), N-XantPhos (2,55 g, 4,63 mmol), Pd_2dba_3 (2,12 g, 2,31 mmol) và K_3PO_4 (29,5 g, 139 mmol) trong toluen (100 ml) và nước (40 ml) ở nhiệt độ 100°C. Khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 ngày pha loãng hỗn hợp thô trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 60% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (12,86 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 499,2 $[M+2H-tBu]^+$, t_R =1,42 phút và 1,44 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (CAS 173416-05-2) (0,985 g, 2,29 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-

metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (12,86 g, 22,94 mmol) trong EtOH (150 ml) và nước (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp thô, sau đó pha loãng trong EtOAc và nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (12,5 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H-BOC]^+$, t_R =1,25 phút và 1,27 phút.

Bước 3: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 144)

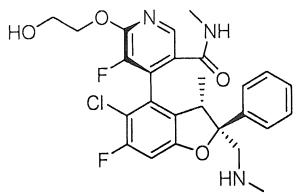
Bổ sung TFA (60 ml, 779 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (12,5 g, 21,81 mmol) trong DCM (120 ml). Sau 30 phút, phản ứng hoàn thành và bổ sung hỗn hợp phản ứng từ từ vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, (amoniac 7N trong MeOH)/DCM, gradien từ 0% đến 8% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng dưới dạng bọt không màu.

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 144) (4,82 g) ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,22 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (s br, 1H), 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H]^+$, t_R =0,77 phút Cấu hình tuyệt

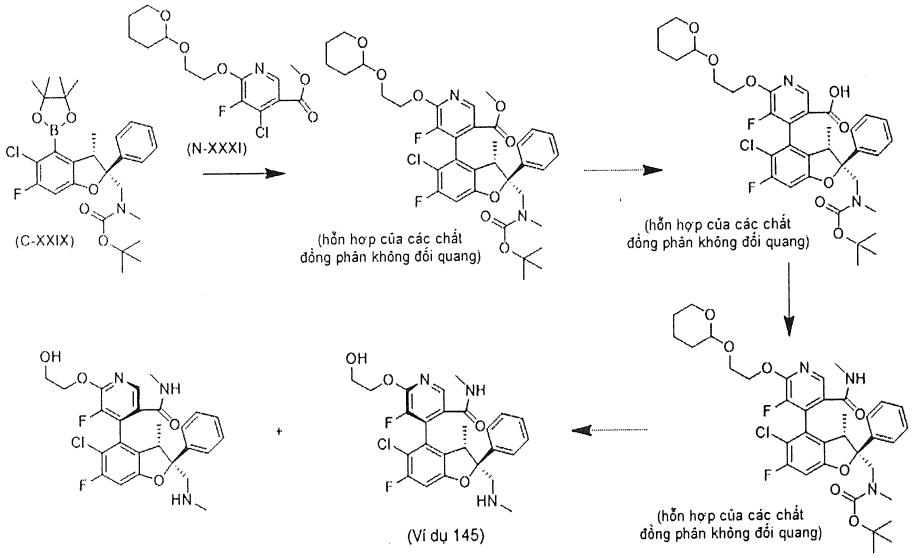
đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 144 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD4.

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (4,37 g): UPLC-MS 1: m/z 473,2 $[M+H]^+$, t_R =0,69 phút.

Ví dụ 145: 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 145:



Bước 1: Metyl 4-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat

Bổ sung dung dịch của tert-butyl (((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-

yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXIX) (3,667 g, 5,86 mmol) trong toluen (10 ml) vào dung dịch có khuấy của metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI) (2,347 g, 7,03 mmol), N-XantPhos (0,323 g, 0,586 mmol), Pd_2dba_3 (0,268 g, 0,29 mmol) và K_3PO_4 (3,73 g, 17,58 mmol) trong toluen (15 ml) và nước (5 ml) ở nhiệt độ 100°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 703,3 $[M+H]^+$, t_R =1,52 phút.

Bước 2: Axit 4-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic

Bổ sung natri hydroxit (10 ml, 20,0 mmol, 2N trong nước) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của metyl 4-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (1,7 g, 2,03 mmol) trong THF (10 ml) và MeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút, sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi THF và MeOH và axit hóa pha nước thu được đến pH 3-4 bằng HCl 2 N. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,49 g) dưới dạng bọt màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 689,3 $[M+H]^+$, t_R =1,37 phút và 1,39 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và Tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-

4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung DIPEA (1,22 ml, 7,0 mmol) ở nhiệt độ phòng vào huyền phù có khuấy của hỗn hợp của axit 4-((2S,3S,4S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,3S,4R)-2-(((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic (1,489 g, 1,75 mmol), metylamin hydroclorua (0,591 g, 8,75 mmol) và TBTU (0,843 g, 2,63 mmol) trong DMF (12 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc/heptan, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 702,8 $[M+H]^+$, t_R =1,43 phút và 1,44 phút.

Bước 4: 4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 145)

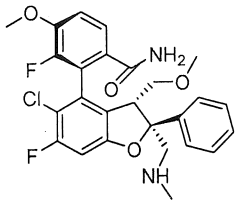
Bổ sung TFA (10 ml, 130 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (1,5 g, 1,47 mmol) trong DCM (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, (amoniac 7N trong MeOH)/DCM, gradien từ 0% đến 10% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được bọt không màu mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Xcầu nối-C18 5µm, 50 x 250mm), Dung môi rửa giải A: H_2O + TFA 0,1%, dung môi rửa giải B: CH_3CN, gradien: từ 11% đến 31%

B trong 21 phút, dòng chảy: 100 ml/phút). Bazơ hóa các phân đoạn đã được thu gom bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm bay hơi axetonitril và chiết pha nước thu được bằng DCM, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng dưới dạng chất rắn không màu.

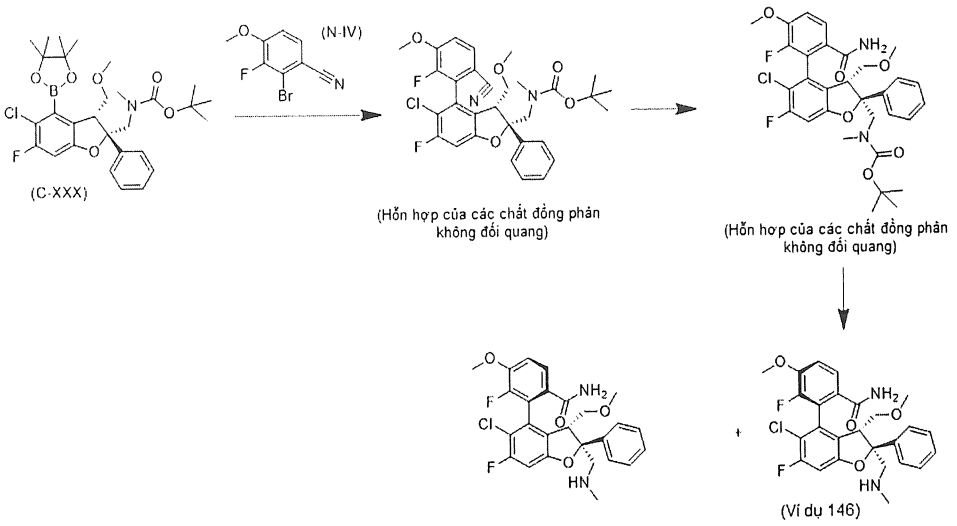
4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 145) (394 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 2H), 3,74 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,66 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 518,5 $[M+H]^+$, t_R =0,66 phút

Đồng phân không đối quang khác 4-((2S,3S,4R)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit (30 mg): UPLC-MS 1: m/z 518,5 $[M+H]^+$, t_R =0,63 phút.

Ví dụ 146: 2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 146:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3R,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung dung dịch của tert-butyl (((2S,3R)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXX) (1,074 g, 1,53 mmol) trong toluen (6 ml) vào dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (0,422 g, 1,84 mmol), N-XantPhos (0,084 g, 0,153 mmol), Pd_2dba_3 (0,070 g, 0,076 mmol) và K_3PO_4 (0,974 g, 4,59 mmol) trong toluen (9 ml) và nước (3 ml) ở nhiệt độ 105°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 6,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp thô trong EtOAc và nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (620 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 585,5 $[M+H]^+$, t_R =1,41 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (CAS 173416-05-2) (89 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn

hợp của tert-butyl (((2S,3R,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (620 mg, 1,04 mmol) trong EtOH (6 ml) và nước (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp thô trong EtOAc và nước và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Pha loãng phần cặn trong MeOH và cho đi qua hộp chứa Nhựa PL-thiol MP (Agilent, StratoSpheres SPE) để loại bỏ lượng vết kim loại. Cô để thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (600 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 603,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,25 phút.

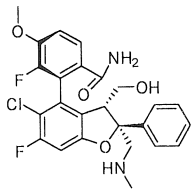
Bước 3: 2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 146)

Bổ sung TFA (3 ml, 38,9 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (600 mg, 0,995 mmol) trong DCM (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM, rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, (DCM/amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 0% đến 10% (amoniac 7N trong MeOH)) để thu được bọt không màu mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+ 7,3 mM NH_4OH, B:ACN, Gradien: từ 15% đến 60% B trong 25 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Bazơ hóa các phân đoạn đã được thu gom bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm bay hơi axetonitril và chiết pha nước thu được bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng dưới dạng bột không màu.

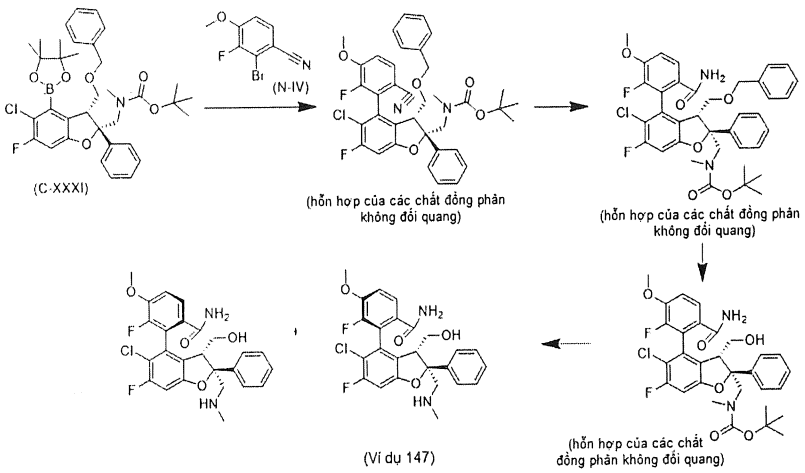
2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 146) (211 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 10,6, 8,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,43 - 0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 503,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3R,4R)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (140 mg): UPLC-MS 1: m/z 503,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 phút.

Ví dụ 147: 2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 147:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3R,4S)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và Tert-butyl (((2S,3R,4R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung dung dịch của tert-butyl (((2S,3R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (C-XXXI) (745 mg, 0,841 mmol) trong toluen (6 ml) vào

dung dịch có khuấy của 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (387 mg, 1,682 mmol), N-XantPhos (CAS 261733-18-0) (46,4 mg, 0,084 mmol), Pd_2dba_3 (38,5 mg, 0,042 mmol) và K_3PO_4 (714 mg, 3,36 mmol) trong toluen (9 ml) và nước (3 ml) ở nhiệt độ 105°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien từ 0% đến 50% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (380 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 661,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,51 phút và 1,52 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3R,4S)-3-((benzyloxy)metyl)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-3-((benzyloxy)metyl)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II) (CAS 173416-05-2) (47,4 mg, 0,11 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3R,4S)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-3-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-metoxyphenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (380 mg, 0,55 mmol) trong EtOH (6 ml) và nước (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Pha loãng phần cặn trong MeOH và cho đi qua hộp chứa Nhựa PL-thiol MP (Agilent, StratoSpheres SPE) để loại bỏ lượng vết kim loại. Cô để thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien 50% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (370 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 679,6 $[M+H]^+$, t_R =1,33 phút và 1,36 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và Tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat

Bổ sung Pd-C (50 mg, 0,470 mmol, 10 % theo khối lượng) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3R,4S)-3-((benzyloxy)metyl)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-3-((benzyloxy)metyl)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (370 mg, 0,54 mmol) trong MeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới áp suất khí quyển của H_2 trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm Pd-C (50 mg, 0,470 mmol, 10 % theo khối lượng) và khuấy dưới áp suất khí quyển của H_2 ở nhiệt độ phòng được tiếp tục trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Hyflo và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien 50% đến 100% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (298 mg) dưới dạng bọt không màu. UPLC-MS 1: m/z 589,5 $[M+H]^+$, t_R =1,14 phút và 1,22 phút.

Bước 4: 2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 147)

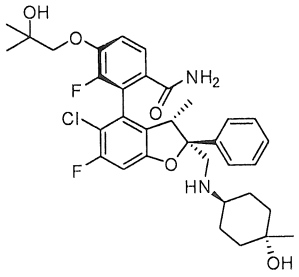
Bổ sung TFA (2 ml, 26,0 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (((2S,3R,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (((2S,3R,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)(metyl)carbamat (298 mg, 0,506 mmol) trong DCM (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Và chiết bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Dung môi rửa giải A: H_2O+ 7,3 mM NH_4OH, B:ACN, Gradien: từ 15% đến 60% B trong 25 phút giữ 1 phút, Dòng chảy 40 ml/phút). Làm bay hơi axetonitril từ các phân đoạn đã được thu gom và chiết pha nước thu được bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được đồng phân không đối quang đã tách riêng.

2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 147) (131 mg): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38

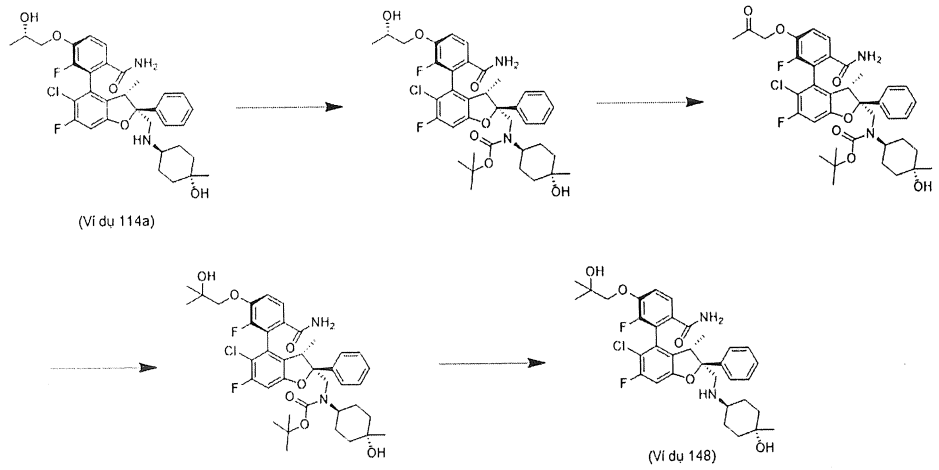
- 7,24 (m, 5H), 7,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,38 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: m/z 489,5 $[M+H]^+$, t_R =0,77 min

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3R,4R)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (63 mg): UPLC-MS 1: m/z 489,5 $[M+H]^+$, t_R =0,64 phút.

Ví dụ 148: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino) metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 148:



Bước 1: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((1r,4S)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat

Hòa tan 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-

benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit (Ví dụ 114a) (2000 mg, 3,25 mmol) trong THF (50 ml) và nước (10 ml). Bổ sung Boc_2O (1,06 g, 4,99 mmol) và dung dịch NaOH 4 M (2,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng TBME và rửa bằng nước và nước muối. Rửa pha nước bằng TBME. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong MeOH (30 ml) và khuấy với K_2CO_3 (2 g) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô và tái hòa tan trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 2% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2000 mg) dưới dạng bột không màu. UPLC-MS 3: m/z 715,2 $[M+H]^+$; t_R = 1,10 phút.

Bước 2: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-Carbamoyl-2-flo-3-(2-oxopropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat

Bổ sung ở nhiệt độ 0°C periodinan Dess-Martin (1090 mg, 2,57 mmol) trong các phần vào dung dịch của tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat (1750 mg, 2,447 mmol) trong DCM (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng dung dịch 10% của $Na_2S_2O_3$ sau đó là dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 2% đến 10% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1350 mg) dưới dạng bột màu be. UPLC-MS 3: m/z 713,3 $[M+H]^+$; t_R = 1,10 phút.

Bước 3: Tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat

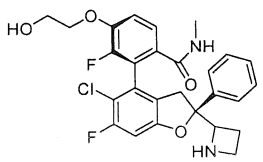
Hòa tan tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-oxopropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat (100 mg, 0,140 mmol) trong THF (3 ml) và làm lạnh xuống -20°C dưới khí N_2. Bổ sung từng giọt MeMgBr (0,280 ml, 0,840 mmol, 3 M trong Et_2O).

Khuấy dung dịch ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 60 phút, sau đó dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl 10%. Chiết lớp nước với EtOAc. Kết hợp các lớp hữu cơ kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 1% đến 6% MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg) dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 3: m/z 729,2 $[M+H]^+$; t_R = 1,13 phút.

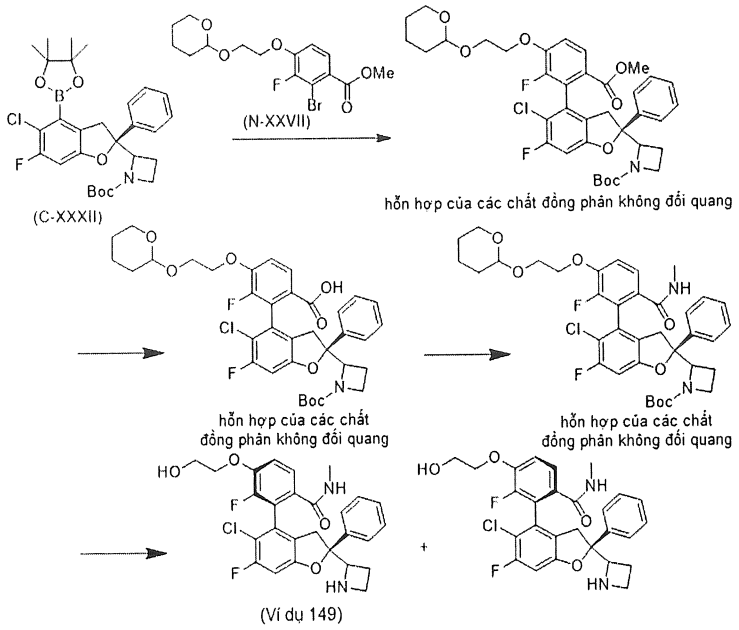
Bước 4: 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino) metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzamit (Ví dụ 148)

Hòa tan tert-butyl (((2S,3S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)carbamat (25 mg, 0,034 mmol) trong HCl (0,4 ml, 4 M trong dioxan). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ và sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết lớp nước bằng DCM. Cô các lớp hữu cơ kết hợp. Tái kết tinh sản phẩm thô từ diisopropylete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 mg) dưới dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s br, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,21 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,26 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,08 (s br, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,66 – 1,60 (m, 2H), 1,37 – 1,27 (m, 2H), 1,26 – 1,11 (m, 8H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 630,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Ví dụ 149: 2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 149:



Bước 1: Tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metoxycarbonyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metoxycarbonyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat

Ở nhiệt độ phòng, tạo huyền phù hỗn hợp của tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (XXXII) (220 mg, 0,415 mmol), metyl 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoat (N-XXVII) (235 mg, 0,623 mmol) và kali triphotphat (264 mg, 1,25 mmol) trong toluen (4 ml) và khử khí nước (0,8 ml) bằng Ar. Bổ sung N-Xantphos (22,9 mg, 0,042 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được phân tách và chiết pha nước lại bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 30% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (165 mg). UPLC-MS 1: m/z 700,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,50 phút.

Bước 2: Axit 2-((2S,4S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung NaOH 4 M trong nước (0,57 ml, 2,29 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metoxycarbonyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metoxycarbonyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (160 mg, 0,229 mmol) trong MeOH (1,9 ml) và THF (0,95 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung nước và điều chỉnh độ pH đến ~2 bằng HCl 2 N. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 684,1 / 686,0 $[M-H]^-$, t_R = 1,37 và 1,39 phút.

Bước 3: Tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung liên tiếp DIPEA (0,183 ml, 1,05 mmol), metylamin hydroclorua (24 mg, 0,35 mmol) và HATU (106 mg, 0,28 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của axit 2-((2S,4S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzoic (120 mg, 0,175 mmol) trong DMF (1,4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng TBME. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan lọc và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (125 mg) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 743,1/745,1 $[M+format]^-$, t_R = 1,38 và 1,41 phút.

Bước 4: 2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 149) và 2-((2S,4R)-2-(azetidin-

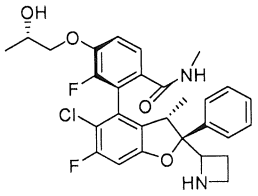
2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit

Bổ sung từ từ TFA (0,18 ml, 2,37 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-6-(metylcarbamoyl)-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat trong DCM (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC điều chế và các đồng phân không đối quang được phân tách:

2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 149) (6,8 mg): UPLC-MS 1: m/z 515,1 /517,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút.

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-2-(azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ) (7 mg): UPLC-MS 1: m/z 515,1 /517,0 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 phút.

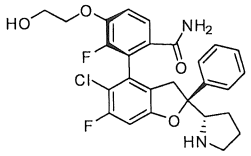
Ví dụ 150: 2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit



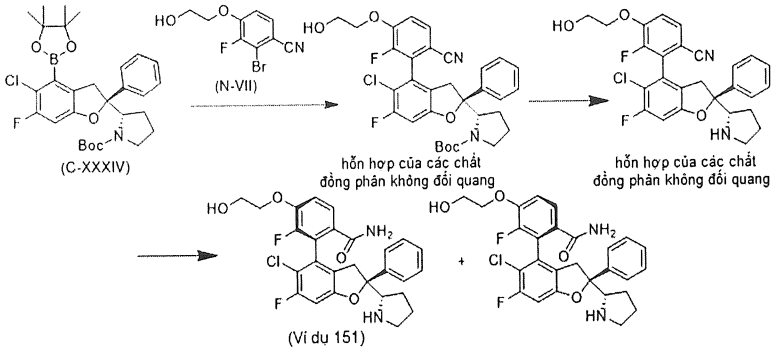
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 149 từ tert-butyl 2-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)azetidin-1-carboxylat (C-XXXIII) và metyl (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzoat (N-XXXIII). Các đồng phân không đối quang được phân tách sau khi khử bảo vệ Boc và THP cuối cùng. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,35 - 7,19 (m, 5H), 7,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89

(t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,94 (td, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 1,11 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 543,2 /545,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,72 phút

Ví dụ 151: (2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 151:



Bước 1: Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (961 mg) được thu lấy từ tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (1,4 g, 2,57 mmol) và 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril (N-VII) (0,736 g, 2,83 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 149, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 597,4/ 599,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,34 phút.

Bước 2: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril và 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril

Ở nhiệt độ phòng, xử lý hỗn hợp của tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (961 mg, 1,60 mmol) bằng HCl (4 ml, 16,1 mmol, 4 M trong dioxan) trong thời gian 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 10% MeOH) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (288 g), dưới dạng chất rắn không màu. UPLC-MS 1: m/z 497,3 /499,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 và 0,77 phút.

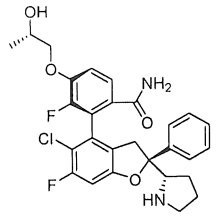
Bước 3: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 151) và 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục được thu lấy từ hỗn hợp của 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril và 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzonitril (245 mg, 0,493 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2 sau đó là sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 4 đến 14% MeOH) để tách các đồng phân không đối quang.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 151) (107 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,37 – 7,18 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,66 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (112 mg) UPLC-MS 1: m/z 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,59 phút.

Ví dụ 152: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

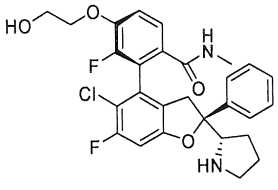


Hợp chất nêu ở đề mục (92 mg, bột màu trắng) được điều chế tương tự với ví dụ 151, bắt đầu từ tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (600 mg, 1,103 mmol) và (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzonitril (N-XIV) (648 mg, 1,655 mmol). Đồng phân không đối quang được phân tách tại bước cuối cùng.

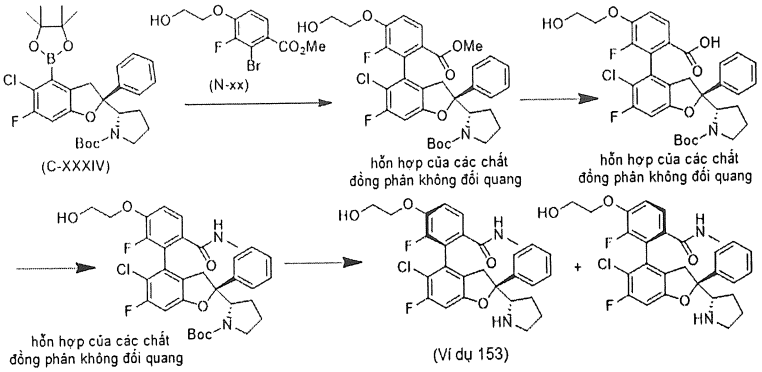
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (Ví dụ 152): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,14 (d, J = 5,5 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 529,3/531,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit UPLC-MS 1: m/z 529,4/531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 phút.

Ví dụ 153: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 153:



Bước 1: Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metoxycarbonyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metoxycarbonyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Khử khí huyền phù của tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (3,73 g, 6,86 mmol), metyl 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoat (N-XXXIV) (3,02 g, 10,29 mmol), K_3PO_4 (4,37 g, 20,6 mmol), N-Xantphos (0,378 g, 0,686 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,314 g, 0,343 mmol) trong toluen/nước (5:1, 240 ml) bằng Ar và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 19 giờ. Ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (3,95 g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 630,6/632,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,37 và 1,38 phút.

Bước 2: Axit 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoic

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung $LiOH.H_2O$ (0,721 g, 30,1 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metoxycarbonyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metoxycarbonyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-

carboxylat trong dioxan (15 ml) và nước (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 60°C trước khi dập tắt nó bằng nước và axit hóa bằng HCl 1 N. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (3,34 g) dưới dạng dầu màu nâu, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. UPLC-MS 1: m/z 614,5/616,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,19 và 1,20 phút.

Bước 3: Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (2,64 g, dầu màu nâu) được thu lấy từ hỗn hợp của axit 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoic và axit 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoic (3,34g, 5,42 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 149, bước 3. UPLC-MS 1: m/z 629,5/631,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,23 và 1,26 phút.

Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 153) và 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit

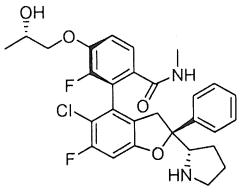
Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(2-flo-3-(2-hydroxyetoxy)-6-(metylcarbamoyl)phenyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (3,34 g, 5,42 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 22, bước 5. Các đồng phân không đối quang được phân tách bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien từ 1 đến 14% MeOH).

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 153) (303 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,22 (m, 4H), 7,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,96 (, t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 16,0, 1,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,60 – 1,36 (m, 4H). UPLC-MS 1: m/z 529,4/531,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ) (375 mg)

UPLC-MS 1: m/z 529,5/531,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,58 phút.

Ví dụ 154: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit

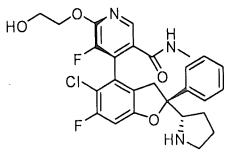


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 153, bắt đầu từ tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) và metyl (S)-2-brom-3-flo-4-(2-hydroxypropoxy)benzoat (N-XXXIII).

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 154): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,20 (m, 4H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 3H), 3,55 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 15,9 Hz, 1,7 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,9 1,5 Hz, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,69 – 2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,67 – 1,34 (m, 4H), 1,15 (d, J = 5,8 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút

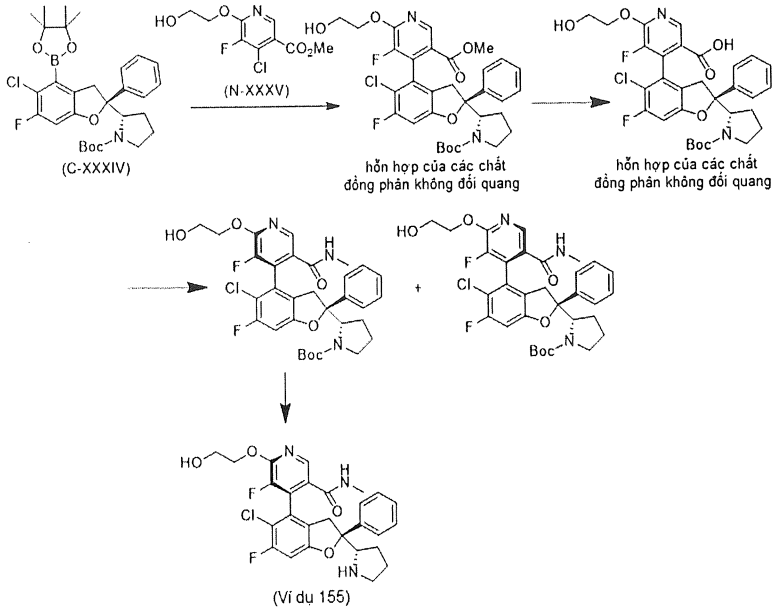
Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit: UPLC-MS 1: m/z 543,4 $[M+H]^+$, t_R = 0,67 phút.

Ví dụ 155: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục có thể được tổng hợp thông qua các con đường sau đây.

Sơ đồ phản ứng 1 ví dụ 155:



Bước 1: Metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat

Khử khí huyền phù của tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (4,16 g, 7,65 mmol), metyl 4-clo-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat (N-XXXV) (2,86 g, 11,47 mmol), K_3PO_4 (4,87 g, 22,95 mmol), N-Xantphos (0,421 g, 0,765 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,350 g, 0,382 mmol) trong toluen/nước (tỉ lệ 5:1, 48 ml) bằng Ar và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ

kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 80% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS 1: m/z 631,3/633,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,39 phút.

Bước 2: Axit 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinic

Bổ sung LiOH.H_20 (0,55 g, 22,98 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinat (1,45 g, 2,30 mmol) trong dioxan (5 ml) và nước (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 8 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (100 ml), axit hóa bằng HCl 1 N và chiết hai lần bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (1,52 g) dưới dạng bột không màu mà được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. UPLC-MS 1: m/z 617,3/619,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,19 và 1,20 phút.

Bước 3: Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Bổ sung HATU (1,5 g, 3,94 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của axit 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinic (1,52 g, 2,46 mmol), DIPEA (2,6 ml, 14,8 mmol) và metylamin hydroclorua (0,35 g, 4,95 mmol) trong DMF (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của

$NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: từ 0% đến 80 % EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang.

Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (483 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,26 phút.

Đồng phân không đối quang khác tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

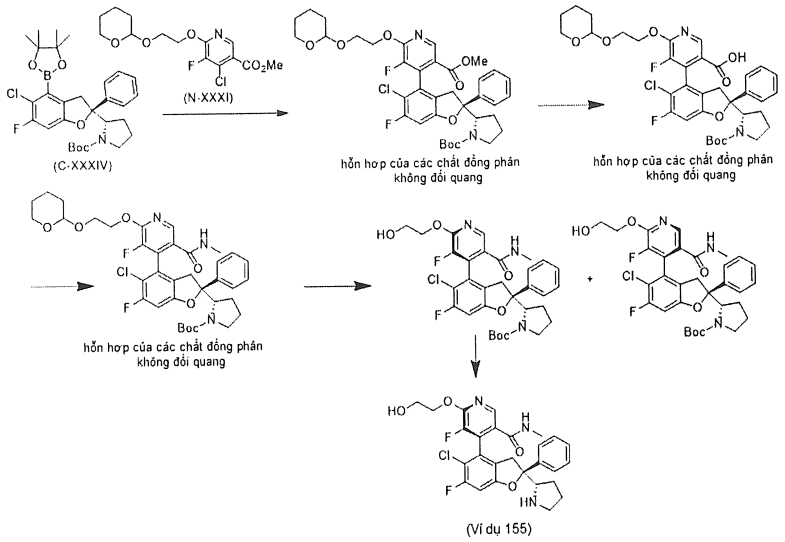
(634 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R = 1,23 phút.

Bước 4: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 155)

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung HCl (1,9 ml, 7,67 mmol, 4 M trong dioxan) vào dung dịch có khuấy của ert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (483 mg, 0,767 mmol) trong dioxan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 40 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, DCM/MeOH, gradien: từ 0% đến 15% EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (303 mg) dưới dạng bột không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút UPLC-MS 2: m/z

530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 phút Cấu hình tuyệt đối được xác nhận bằng cấu trúc đồng tinh thể tia X của ví dụ 155 liên kết với vị trí liên kết YAP của TEAD3.

Sơ đồ phản ứng 2 ví dụ 155:



Bước 1: Metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat

Khuấy huyền phù của tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (8,83 g, 16,2 mmol), metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI) (6,50 g, 19,5 mmol), K_3PO_4 (10,34 g, 48,7 mmol), N-Xantphos (0,896 g, 1,62 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,743 g, 0,81 mmol) trong toluen (175 ml) và nước (35 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và hỗn hợp chiết hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, heptan/EtOAc, gradien: từ 10% đến 33% EtOAc) để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (6,25 g). UPLC-MS 1: m/z 715,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,61 phút.

Bước 2: Axit 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-

yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic

Bổ sung NaOH (21,9 ml, 87 mmol, 4 M trong nước) vào dung dịch của hỗn hợp của metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (6,25 g, 8,7 mmol) trong MeOH (50 ml) và THF (25 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ trước khi làm lạnh nó xuống 5°C và dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch 10% trong nước của NaH_2PO_4 (500 ml). Chiết huyền phù thu được hai lần bằng TBME, rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của các sản phẩm nêu ở đề mục (5,84 g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 701,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,45 và 1,46 phút.

Bước 3: Tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (2S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Bổ sung HATU (4,76 g, 12,5 mmol), DIPEA (8,20 ml, 47,0 mmol) và metylamin hydroclorua (1,32 g, 19,6 mmol) vào dung dịch có khuấy của hỗn hợp của axit 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic và axit 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinic (5,84 g, 7,83 mmol) trong DMF (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, TBME/EtOAc, gradien: từ 5% đến 100% EtOAc) để thu được:

Tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (535 mg): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,50 phút.

Tert-butyl (2S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (700 mg): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (2S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (2,548 g): UPLC-MS 1: m/z 714,7 $[M+H]^+$, t_R = 1,47 và 1,50 phút.

Bước 4: Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

Bổ sung pyridinium p-toluensulfonat (1,414 g, 5,63 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl (2S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (2,01 g, 2,81 mmol) trong EtOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 23 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Đưa sản phẩm thô đi sắc ký nhanh (silic dioxit, EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng các đồng phân không đối quang:

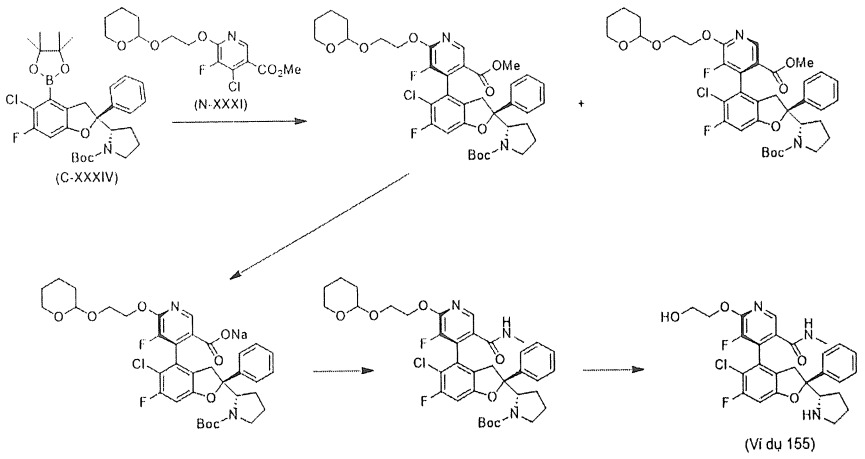
Tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (917 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,27 phút.

Tert-butyl (S)-2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (557 mg): UPLC-MS 1: m/z 630,6 $[M+H]^+$, t_R = 1,24 phút.

Bước 5: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4P)-4-{(2S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2S)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 155)

Ở nhiệt độ 0°C bổ sung HCl (6,05 ml, 199 mmol, 4 M trong dioxan) trong vòng 5 phút vào dung dịch của tert-butyl (S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-2-(2-hydroxyetoxy)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (1,254 g, 1,99 mmol) trong dioxan (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, 4 giờ ở nhiệt độ phòng và 12 giờ nữa ở nhiệt độ 4°C. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ và chiết hỗn hợp hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (DCM/MeOH/(amoniac 7N trong MeOH), gradien từ 95:5:05 đến 90:10:0,5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (743 mg) dưới dạng bọt không màu. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút UPLC-MS 2: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 phút

Sơ đồ phản ứng 3 ví dụ 155:



Bước 1: Metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat và metyl 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 1 l với (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (C-XXXIV) (22,1 g, 40,65 mmol), metyl 4-clo-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (N-XXXI) (14,9 g, 44,72 mmol), K_3PO_4 (25,9 g, 121,96 mmol), nước (100 ml) và toluen (300 ml). Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong thời gian 20 phút. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (1,86 g, 2,03 mmol) và N-Xantphos (2,24 g, 4,06 mmol) dưới nitơ trong một phần. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng và pha hữu cơ được phân tách. Chiết pha nước bằng toluen (100 ml). Lọc các pha hữu cơ kết hợp qua Celite và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng cách tạo chất sền sệt trong hỗn hợp của toluen, MTBE và *n*-heptan. Lọc huyền phù thu được. Tái kết tinh bánh lọc từ toluen và *n*-heptan để thu được metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (7,5 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 3H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 – 2,84 (m, 5H), 2,01 – 1,44 (m, 10H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{37}H_{42}ClF_2N_2O_8$ $[M+H]^+$ 715,2592, tìm ra 715,2544.

Bước 2: Natri 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 1 l với metyl 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (50,0 g, 69,91 mmol) và 1,4-dioxan (300 ml). Bổ sung từng giọt dung dịch của NaOH (5,6 g, 139,83 mmol) trong nước (150 ml) ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này lên 40°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp này để loại bỏ most của 1,4-dioxan và chiết bằng MTBE (500 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (500 ml), phân tách và cô đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,0 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 12,8, 7,1 Hz, 3H), 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,75 (m, 2H), 3,56 – 3,34 (m, 2H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 2,72 – 2,54 (m, 1H), 1,98 – 1,35 (m, 10H), 1,24 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{36}H_{38}ClF_2N_2O_8$ $[M-Na]^-$ 699,2290, tìm ra 699,2238.

Bước 3: Tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat

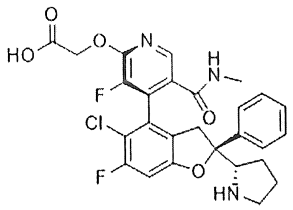
Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 1 l với natri 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)nicotinat (20,0 g, 27,66 mmol) và DMA (100 ml). Làm lạnh dung dịch này xuống 5-10 °C. Sau đó bổ sung DIPEA (16,1 g, 124,46 mmol) và $MeNH_2 \cdot HCl$ (3,7 g, 55,32 mmol) trong một phần. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 20 phút. Bổ sung từng phần HATU (15,8 g, 41,49 mmol) ở nhiệt độ 5-10 °C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ trước khi pha loãng nó bằng MTBE (300 ml). Bổ sung từng giọt dung dịch của NaOH (4,4 g, 110,6 mmol) trong nước (300 ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút và các pha được phân tách. Chiết pha nước bằng MTBE (200 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước (200 ml), axit xitric trong nước 15 % theo khối lượng (200 ml), nước muối (200 ml), và sau đó cô đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,2 g) dưới dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 5H), 7,07

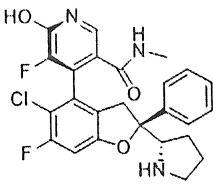
(s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,77 – 4,53 (m, 3H), 4,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,05 – 1,45 (m, 10H), 1,28 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS m/z Phương pháp $C_{37}H_{43}ClF_2N_3O_7$ $[M+H]^+$ 714,2752, tìm ra 714,2723.

Bước 4: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 155)

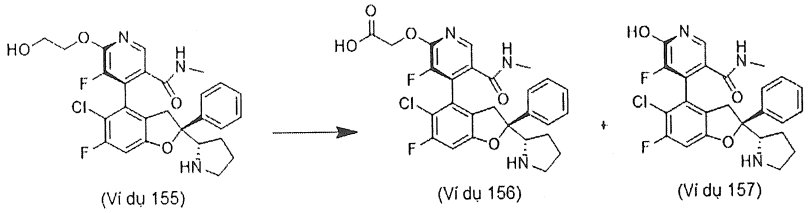
Nạp vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 250 ml với tert-butyl (2S)-2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-4-(3-flo-5-(metylcarbamoyl)-2-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyridin-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (20,0 g, 28,00 mmol), IPA (100 ml) và etan-1,2-diol (20 ml). Sau đó bổ sung HCl (28 ml, 5-6 N trong IPA) trong một phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống 10°C. Bổ sung IPAc (200 ml) và dung dịch của NaOH (7,8 g, 195,0 mmol) trong nước (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút và các pha được phân tách. Chiết pha nước bằng IPAc (200 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 ml) và cô đến khô. Hòa tan phần cặn trong THF (100 ml) để thu được dung dịch màu vàng trong. Bổ sung từng giọt dung dịch của axit sucxinic (3,64 g, 30,8 mmol) trong THF (75 ml). Khuấy huyền phù màu trắng thu được trong thời gian 13 giờ và lọc. Hòa tan bánh lọc trong nước (340 ml) và làm lạnh xuống 10°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của NaOH (2,3 g, 57,5 mmol) trong nước (85 ml). Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 1 giờ và lọc. Rửa bánh lọc bằng nước (85 mL×2) và làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,3 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 21,1, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút UPLC-MS 2: m/z 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R = 3,02 phút

Ví dụ 156 và ví dụ 157: Axit 2-((4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-5-(metylcarbamoyl)pyridin-2-yl)oxy)axetic (Ví dụ 156) và 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-hydroxy-N-metylnicotinamit (Ví dụ 157)


(Ví dụ 156)


(Ví dụ 157)

Sơ đồ phản ứng ví dụ 156 và ví dụ 157:


(Ví dụ 155) (Ví dụ 156) (Ví dụ 157)

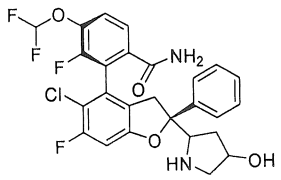
Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung chất phản ứng Jones (0,57 ml, 1,132 mmol) vào dung dịch có khuấy của -((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit hoặc (4*P*)-4-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit (Ví dụ 155) (200 mg, 0,377 mmol) trong axeton (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó rót hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO3 trong nước 10% và chiết hai lần bằng EtOAc. Axit hóa pha nước đến độ pH ~3 bằng HCl 2 N và được chiết bằng EtOAc (3 lần) sau đó bằng DCM (3 lần). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng SFC điều chế để thu được sản phẩm nêu ở đề mục: (17,5 mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS 1: m/z 544,1/546,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút.

Axit 2-((4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-5-(metylcarbamoyl)pyridin-2-yl)oxy)axetic (17,5 mg) (Ví dụ 156): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,48 (d, J = J = 16,0 Hz, 1H), 2,97

(d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,72 – 1,40 (m, 4H). UPLC-MS 3: m/z 544,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút

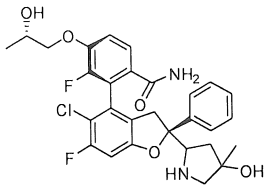
4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-hydroxy-N-metylnicotinamit (19 mg) (Ví dụ 157): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,47 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,61 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,73 – 1,43 (m, 4H). UPLC-MS 3: m/z 486,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 phút

Ví dụ 158: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxypyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit

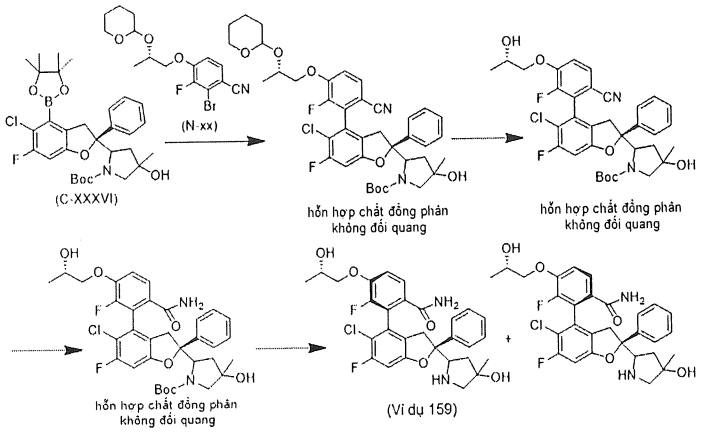


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a, bắt đầu từ tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (C-XXXV) và 2-brom-4-(diflometoxy)-3-flobenzonitril (N-V). Sản phẩm, có lượng dư chất đồng phân không đối quang >98%, được phân lập bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, xyclohexan/EtOAc, gradien: 0-20% EtOAc) sau khi ghép nối chéo Suzuki sau đó là sự tách SFC bất đối xứng điều chế (Chiralpak IC 250x25 mm I.D., 5μm, CO_2/MeOH (NH_3 0,1%) 85:15, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) tại bước cuối cùng. SFC bất đối xứng : (Chiralpak IC 250x4,6 mm I.D., 5μm, CO_2/MeOH (NH_3 0,1%) 85:15) t_R = 10,11 phút; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 – 7,36 (m, 7H), 7,34 – 6,92 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 2H), 1,47 (s br, 2H). UPLC-MS 1: m/z 537,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,88 phút

Ví dụ 159: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit



Sơ đồ phản ứng ví dụ 159:



Bước 1: Tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (70 mg) được thu lấy từ tert-butyl 2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVI) (145 mg, 0,169 mmol) và 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII) (80 mg, 0,22 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 149, bước 1. UPLC-MS 1: m/z 725,5 $[M+H]^+$, t_R = 1,41/1,42/1,43/1,47 phút.

Bước 2: Tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat

Bổ sung pyridinium *p*-toluensulfonat (49 mg, 0,19 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp của tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-

yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (70 mg, 0,097 mmol) trong EtOH (0,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục (60 mg). UPLC-MS 1, m/z 641,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,19/1,21 phút.

Bước 3: Tert-butyl 2-((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục được thu lấy từ hỗn hợp của tert-butyl 2-((2S,4S)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-5-clo-4-(6-xyano-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (60 mg, 0,085 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 5a, bước 2. Nguyên liệu thô thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. UPLC-MS 1: m/z 659,4 / 661,4 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 và 1,09 phút.

Bước 4: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (Ví dụ 159) và 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit

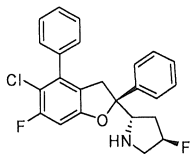
Thu được hợp chất nêu ở đề mục từ hỗn hợp đồng phân không đối quang của tert-butyl 2-((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat và tert-butyl 2-((2S,4R)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-((S)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat bằng

cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 149, bước 4, sau đó là HPLC điều chế để tách các đồng phân không đối quang.

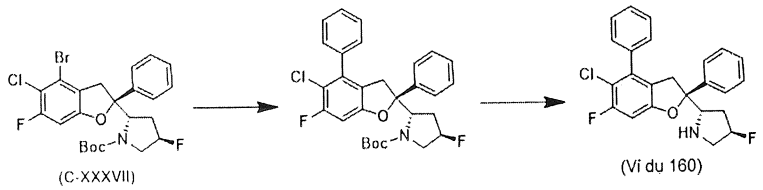
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (Ví dụ 159) (11 mg) ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,90 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,17 - 1,11 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 559,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,74 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit (6 mg): UPLC-MS 1: m/z 559,3 / 561,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,63 phút.

Ví dụ 160: (2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin



Sơ đồ phản ứng ví dụ 160:



Bước 1: Tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (

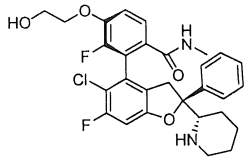
Khuấy hỗn hợp của tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (C-XXXVII) (109 mg, 0,212 mmol), axit phenylboronic (38,7 mg, 0,318 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,847 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (18 mg, 0,022 mmol) trong dioxan (5 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng

nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc; gradien: từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục. UPLC-MS 1: m/z 512,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,44 phút.

Bước 2: (2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin (Ví dụ 160)

Hợp chất nêu ở đề mục được thu lấy từ tert-butyl (2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (105 mg, 0,205 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 149, bước 4. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57 - 7,40 (m, 5H), 7,38 - 7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 54,9, 3,5 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 16,0, 1,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 15,9, 1,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,47 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 412,1 $[M+Hl]^+$, t_R = 0,99 phút

Ví dụ 161: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-piperidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit

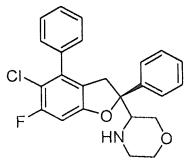


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 155. từ tert-butyl (S)-2-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (C-XLI) và metyl 2-brom-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzoat (N-XXXIV) sau đó là sự tách sắc ký của các đồng phân không đối quang tại bước cuối cùng của sự khử bảo vệ N-Boc.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-piperidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (Ví dụ 161): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,25 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,26 (m, 7H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 16,1, 1,9 Hz, 1H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,76 – 1,59 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 1,03 – 0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: m/z 543,5/545,5 [M+H]+, t_R = 0,71 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-piperidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit (161 mg): UPLC-MS 1: m/z 543,5 [M+H]+, t_R = 0,66 phút.

Ví dụ 162: (3-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin



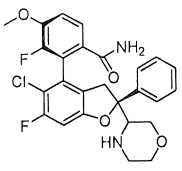
Đưa hỗn hợp đồng phân không đối quang của 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin (C-XLII-b) (36 mg, 0,087 mmol) đi tách bất đối xứng (ChiralPak IB-N, 530×250 mm I.D., 5 µm. CO2/MeOH +NH3 0,1%, 90:10), 25°C, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để thu được lần lượt hai đồng phân không đối quang với lượng dư chất đồng phân không đối quang >99%.

Đồng phân không đối quang 1 (15 mg): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AY-H 100x3 mm I.D., 3µm, Hexan/EtOH 96:4, tốc độ dòng chảy: 0,420 ml/phút) t_R = 2,25 phút.

Đồng phân không đối quang 2 (15 mg): SFC bất đối xứng: (Chiralpak AY-H 100x3 mm I.D., 3µm, Hexan/EtOH 96:4, tốc độ dòng chảy: 0,420 ml/phút) t_R = 3,22 phút.

Hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, chất rắn màu trắng) được thu lấy từ 3-((S)-4-brom-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin (đồng phân không đối quang 2) (15 mg, 0,036 mmol) và axit phenylboronic (6,65 mg, 0,055 mmol) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 160, bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 – 7,23 (m, 10H), 7,14 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 3H), 2,95 – 2,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: m/z 410,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,04 phút

Ví dụ 163: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(morpholin-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục (39 mg) được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl 3-((S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin-4-carboxylat (C-XLII) (890 mg, 1,59 mmol) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) (439 mg, 1,91 mmol). Sau khi ghép nối Suzuki hai hỗn hợp của 2 đồng phân không đối quang, lần lượt được phân lập bằng sắc ký nhanh (silic dioxit, hexan/EtOAc, gradien: từ 0 đến 100% EtOAc). Sau sự khử bảo vệ Boc cuối cùng lần lượt đưa hai hỗn hợp của hai đồng phân không đối quang vào SFC bất đối xứng (phương pháp 1: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 5 µm. (CO_2/IPA+$NH_3.H_2O$ 0,1%) 60:40, tốc độ dòng chảy: 50 ml/phút; phương pháp 2: Chiralpak AD, 250×30 mm I.D., 5 µm CO_2/(EtOH+$NH_3.H_2O$ 0,1%) 86:14, tốc độ dòng chảy: 80 ml/phút) để thu được lần lượt cả bốn đồng phân không đối quang với lượng dư chất đồng phân không đối quang >99%.

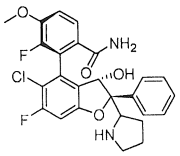
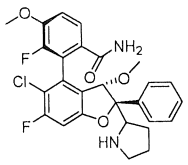
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(morpholin-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 163) – đồng phân không đối quang 1: SFC bất đối xứng (ChiralCel OD, 150×4,6 mm I.D., 3 µm. CO2/IPA (+DEA 0,05%) từ 95:5 đến 60:40; tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 6,35 phút ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 – 3,48 (m, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 3,00 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 15,8 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H). UPLC-MS 1: m/z 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,80 phút

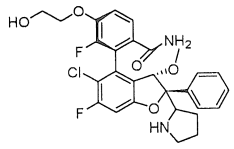
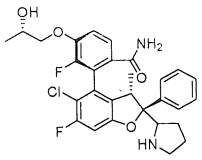
Đồng phân không đối quang 2 (61 mg): SFC bất đối xứng (ChiralCel OD, 150×4,6 mm I.D., 3 µm. CO2/IPA (+DEA 0,05%), 5-40%), tốc độ dòng chảy: 2,5 ml/phút) t_R = 5,81 phút. UPLC-MS 1: m/z 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,87 phút.

Đồng phân không đối quang 3 (24 mg): SFC bất đối xứng (ChiralPak AD, 100×4,6 mm I.D., 5 µm. CO2/MeOH (+NH_4OAc 20 mM), 13%)) t_R = 2,17 phút. UPLC-MS 1: m/z 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,68 phút.

Đồng phân không đối quang 4 (59 mg): SFC bất đối xứng (ChiralPak AD, 100×4,6 mm I.D., 5 µm. CO2/MeOH (+20 mM NH_4OAc), 13%)) t_R = 3,53 phút. UPLC-MS 1: m/z 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,69 phút.

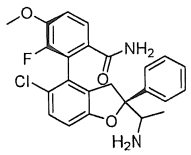
Các hợp chất sau đây được điều chế tương tự với ví dụ 5a:

Ví dụ	Cấu trúc / tên hóa học	UPLC MS *m/z* $[M+H]^+$ t_R [phút] (phương pháp)	^{1}H NMR
164	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit; Hợp chất (C-XXXVIII) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki	501,3 0,80 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,67 - 7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,19 (m, 5H), 7,08 - 6,86 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 4H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 1,84 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 1H).
165	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit; Hợp chất (C-XXXIX) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki.	515,3 0,75 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,37 - 7,22 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,06 (m, 1H).

166	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit; Hợp chất (C-XXXIX) và aryl bromua 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki.	545,5 0,72 (1)	(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,40 - 7,19 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,56 - 1,29 (m, 2H), 1,19 - 1,01 (m, 1H).
167	 2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit; Hợp chất (C-XL) và aryl 2-brom-3-flo-4-((2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)benzonitril (N-XIII) được sử dụng trong sự ghép nối Suzuki.	543,2 0,70 (1)	(600 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,95 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,28 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,26 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,43 (dq, J = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 1,33 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J =

			7,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H)

Ví dụ 168: 2-((2S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit

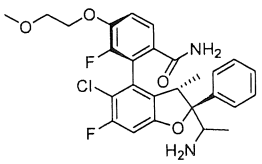


Hợp chất nêu ở đề mục (39 mg) được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl (1-((S)-5-clo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIII) và 2-brom-3-flo-4-metoxybenzonitril (N-IV).

2-((2S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit (Ví dụ 168): ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (br s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (d, J = 1 6,3 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 6,2 Hz,1H), 2,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3 H). UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,77 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit: UPLC-MS 1: m/z 441,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,64 phút.

Ví dụ 169: 2-((2S,3S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit

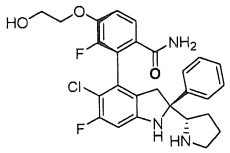


Hợp chất nêu ở đề mục (39 mg) được điều chế tương tự với ví dụ 151 từ hợp chất trung gian tert-butyl (1-((2S,3S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)etyl)carbamat (C-XLIV) và 2-brom-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzonitril (N-IX).

2-((2S,3S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit (Ví dụ 169): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s br, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 4H), 7,07 (s br, 1H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,24 (s br, 2H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H). UPLC-MS 1: m/z 517,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,3S,4R)-2-(1-aminoetyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit: UPLC-MS 1: m/z 517,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,73 phút.

Ví dụ 170: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit hoặc (2*P*)-2-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl}-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit



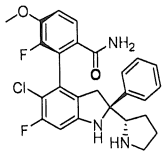
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với ví dụ 5a từ hợp chất trung gian tert-butyl (S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-carboxylat (C-XLV) và 2-brom-3-flo-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)benzonitril (N-VI). Sau khi ghép nối Suzuki và biến đổi nitril thành amit trước hết nhóm THP được phân cắt bằng cách sử dụng pyridinium p-toluensulfonat trước khi hai nhóm Boc được phân cắt bằng cách sử dụng HCl 4 M trong dioxan. Các đồng phân không đối quang được phân tách sau khi khử bảo vệ THP và BOC.

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit (Ví dụ 170): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,51 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,43 (d, J = 23,0 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

Đồng phân không đối quang khác 2-((2S,4R)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit: UPLC-MS 3: m/z 514,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 phút.

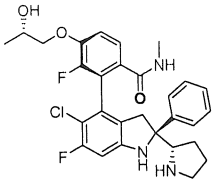
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự với các ví dụ trên đây:

Ví dụ 171: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



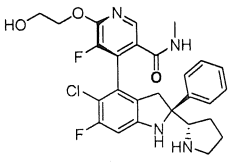
UPLC-MS 3: m/z 484,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,79 phút.

Ví dụ 172: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit



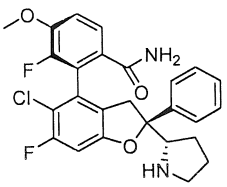
UPLC-MS 4: m/z 542,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,65 phút.

Ví dụ 173: 4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit



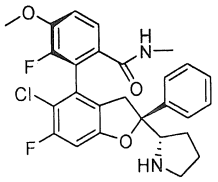
UPLC-MS 4: m/z 529,1 $[M+H]^+$, t_R = 0,61 phút.

Ví dụ 174: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



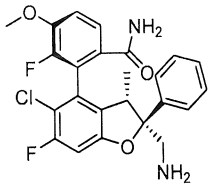
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s,1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 2,87 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 2,58 (dt, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 2,30 (s br, 1H), 1,62 – 1,51 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 1H). UPLC-MS 4: m/z 485,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,71 phút

Ví dụ 175: 2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 15,9, 1,7 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,76 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s br, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H). UPLC-MS 4: m/z 499,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,70 phút

Ví dụ 176: 2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit



^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,33 -7,25 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,16 – 3-01 (m, 2H), 1,14 (s br, 2H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H). UPLC-MS 3: m/z 459,2 $[M+H]^+$, t_R = 0,76 phút

Thử nghiệm hóa sinh in-vitro

Trước hết ủ sẵn Avi-human$TEAD4^{217-434}$ (1nM, được sản xuất như được mô tả trong Hau et al. ChemBioChem 14, 1218, 2013) và LANCE Eu-W1024 Streptavidin (0,5nM, PerkinElmer) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong HEPES (độ pH 7,4, 50 mM),

KCl (100 mM), Tween-20 (0,05 %), TCEP (0,25 mM), EDTA (1 mM), và BSA (0,05 %)]. Sau đó bổ sung YAP^{60-100} người được gắn nhãn Cy5 ở đầu tận cùng N (20nM) vào chế phẩm này. Hòa tan hợp chất này ở 10 mM trong DMSO 100% và tạo ra các dịch pha loãng theo dãy trong DMSO 100%. Ủ các dung dịch hợp chất đã pha loãng trong đĩa 384 giếng màu trắng (Greiner Bio-on) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng với hỗn hợp đã mô tả ở trên. Nồng độ DMSO cuối cùng có trong thử nghiệm là 1 %. Đo độ phát huỳnh quang (độ trễ 50 µs giữa sự kích thích và sự phát huỳnh quang, thời gian hợp nhất 75 µs) với bộ đọc Genios Pro (Tecan) và sử dụng chiều dài bước sóng kích thích bằng 340 nm và chiều dài bước sóng phát bằng 620 nm và 665 nm. Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng sự phát tỉ lệ TR-FRET 655 nm/620 nm. Ước tính giá trị IC_{50} bằng cách làm khớp dữ liệu bằng hồi quy khớp không tuyến tính (GraphPad Prism). Ở định dạng "thay thế", tiến hành thử nghiệm trong sự có mặt của 5 nM His-human$TEAD4^{217-434}$, 10 nM YAP^{60-100} đã được N-biotinyl hóa, 0,2 nM kháng thể được gắn nhãn Europi kháng His và 10 nM SA-XL665. Kết quả được tạo ra ở định dạng thay thế này được ký hiệu bằng dấu sao *) trong bảng dưới đây.

Ví dụ	IC_{50} [µM]
1	6,8*)
1a	1,22
1b	>100
2a	0,036*)
2b	247,8*)
2a-1	0,026
2a-2	1,31
3a	0,016
3b	18
4a	0,034
4b	>100
5a	0,005
5b	23,3
4a-1	0,02
6	0,376
7	0,065
8	0,004
9	0,004
10	0,003
11	0,021
12	0,0015

13	0,006
14	0,015
15	0,01
16	0,006
17	0,013
18	0,004
19	0,003
20	0,124
21	0,004
22	0,009
23	0,009
24	0,006
25	0,005
26	0,021
27a	0,001
27b	0,001
28a	0,003
28b	0,003
29	0,01
30	0,143

31	0,003
32a	0,033*)
32b	>100
33	0,003
34	0,009
35	0,009
36	0,01
37	0,002
38	0,002
39	0,102
40	0,042
41	0,089
42	0,006
43	0,005
44	0,006
45	0,01
46	0,003
47	0,004
48	0,002
49	0,005

50	0,03
51	0,003
52	0,011
53	0,006
54a	0,075
54b	0,022
55a	<0,001
55b	0,002
56a	0,002
56b	0,011
57a	0,003
57b	0,006
58a	0,004
58b	0,006
59a	0,006
59b	0,005
60	0,02
61a	0,008
61b	0,01
62a	0,016
62b	0,006
63	0,069
64a	0,002
64b	0,003
65a	0,004
65b	0,455
66a	0,002
66b	0,002
67a	0,002
67b	0,003
68a	0,01
68b	0,012
69a	0,005
69b	0,004
70	0,02
71a	0,002
71b	0,001
72	0,002
73	0,014
74	0,033

75	0,038
76	0,05
77	0,071
78	0,16
79	0,011
80	0,014
81a	0,033
81b	0,032
82	0,119
83	0,024
84	0,041
85a	0,004
85b	0,007
86	0,003
87	0,03
88	0,007
89	0,019
90	0,022
91	0,022
92	0,022

93	0,009
94a	0,002
94b	0,003
95a	0,008
95b	0,007
96	0,005
97	0,004
98	0,005
99	0,002
100a	0,002
100b	0,005
101	0,003
102a	0,003
102b	0,004
103	0,005
104a	0,003
104b	0,002
105	0,002
106	<0,001
107	0,002

108	0,002
109	0,003
110	0,001
111	0,004
112	0,001
113	0,002
114a	0,002
114b	0,002
115a	0,002
115b	0,002
116a	<0,001
116b	0,001
117a	<0,001
117b	0,001
118	0,001
119	0,002
120	0,003
121	0,002
122	0,006
123	0,002

124	0,011
125	0,011
126	0,002
127	0,006
128	0,176
129	0,025
130	0,797
131	1,29
132	2,08
133	0,695
134	0,074
135	0,007
136a	0,007
136b	0,007
137a	0,005
137b	0,006
138a	0,018*)
138b	0,018*)
139a	0,021
139b	0,011

140a	0,004
140b	0,006
141	0,005
142	0,007
143	0,003
144	0,002
145	0,005
146	0,003
147	0,001
148	0,004
149	0,005
150	0,004
151	0,002
152	0,002
153	<0,001
154	0,008
155	0,009
156	0,011
157	0,075

158	0,005
159	0,122
160	4,4
161	0,029
162	1,52
163	0,13
164	0,004
165	0,005
166	0,008
167	0,01
168	0,012
169	0,007
170	0,001
171	0,002
172	0,015
173	0,014
174	0,003
175	0,004
176	0,003

Thử nghiệm tế bào in-vitro

Tế bào u trung biểu mô NCI-H2052 (RRID:CVCL_1518) mang các đột biến hoạt hóa con đường ngược dòng của YAP (sự làm khuyết đồng hợp tử của LATS2 và đột biến của NF2) được thu lấy từ ATCC, trong khi tế bào ung thư biểu mô tuyến dạ dày MKN-45 (RRID:CVCL_0434) bị làm khuyết hệ gen đối với YAP được thu lấy từ JCRB.

Để có thể theo dõi hoạt tính con đường phụ thuộc YAP, tế bào NCI-H2052 được tải nạp ổn định với lentivirut biểu hiện luciferaza đom đóm chịu sự điều khiển của vùng khởi động gồm có 10× trình tự ATTCCTC (dựa trên thành phần vùng khởi động xytidin-adenosin-tymidin đặc hiệu cơ (MCAT) (5′-CATTCCT-3′)) mà đã được tách dòng vào vectơ pGL4.27 (Promega, WI, USA), sau đó là tách dòng phụ vào pLENTI6TR (Invitrogen, CA, USA). Dòng tế bào này cũng được tải nạp với cấu trúc dựa trên Tet-pLKO-puro làm trung gian cho sự biểu hiện có thể cảm ứng tetraxyclin của kẹp tóc ngắn định hướng chống lại 3'UTR của mARN YAP1 (5′-CATGAGACAATTTCCATATA-3'). Dòng tế bào thu được, NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc, được chọn và được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 (Amimed Cat# 1-41F01-I), L-Glutamin 2 mM (Amimed Cat# 5-10K50-H), các axit amin không thiết yếu MEM 1% (Amimed Cat# 5-13K00-H), huyết thanh thai bò 10% (Gibco Cat# A31608-01 Lot 42F0863K), natri pyruvat 1 mM (Amimed Cat# 5-60F00-H), 1x Penicillin/Streptomycin (Amimed Cat# 4-01F00-H)) chứa puromycin 0,5 µg/ml (Gibco Cat# A11138-03) và blasticidin 1 µg/ml (Gibco Cat# A11139-03) ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ CO_2 5% đã được làm ẩm.

Để làm đối chứng về tính đặc hiệu, tế bào MKN-45 được tải nạp ổn định với cấu trúc báo cáo Ubc-Luc, trong đó sự biểu hiện cấu trúc của luciferaza đom đóm được điều khiển bằng vùng khởi động của gen giữ nhà ubiquitin C. Dòng tế bào thu được, MKN-45/Ubc-luc, được chọn và được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 (Amimed # 1-41F01-I), L-Glutamin 2 mM (Amimed Cat# 5-10K50-H), huyết thanh thai bò 10% (Amimed # 2-01F30-I Lot K08815P), các axit amin không thiết yếu MEM 1% (Amimed Cat# 5-13K00-H), 1x Penicillin/Streptomycin (Amimed Cat# 4-01F00-H)) chứa blasticidin 1 µg/ml (Gibco Cat# A11139-03) ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ CO_2 5% đã được làm ẩm.

Dung dịch hợp chất

Các dung dịch dự trữ của hợp chất được điều chế ở nồng độ bằng 10 mM trong DMSO và được lưu trữ ở nhiệt độ 4°C. Khi cần tạo ra đường cong đáp ứng liều lượng đầy đủ, các dung dịch dự trữ được pha loãng từ trước trong DMSO đến 1.000 lần nồng độ bắt đầu giảm đi mong muốn. Vào ngày sau khi cấy tế bào, mười một dịch pha loãng theo dãy 2 lần của mỗi hợp chất được phân tán trực tiếp vào trong các đĩa thử nghiệm tế bào bằng cách sử dụng Bộ Phân Tán Kỹ Thuật Số không tiếp xúc HP 300D (TECAN, Männedorf, Thụy Sĩ). Nồng độ cuối cùng của DMSO được chuẩn hóa đến 0,1% trong tất cả các giếng.

Thử nghiệm hoạt tính gen báo cáo YAP

Khả năng của hợp chất để ức chế sự phiên mã phụ thuộc YAP được đánh giá ở tế bào NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc, trong khi tính đặc hiệu (thiếu sự ức chế không đặc hiệu của sự biểu hiện luciferaza của hoạt tính) được đánh giá ở tế bào MKN-45/Ubc-luc. Các dòng tế bào cụ thể được cấy ở mật độ 2,500 tế bào/20 µl/giếng vào đĩa 384 giếng đáy trong, thành màu trắng (Greiner, Cat# 781098) và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37 °C trước khi bổ sung các dịch pha loãng hợp chất theo dãy như được mô tả ở trên. Sau khi ủ trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 37 °C, sự điều biến qua trung gian hợp chất của hoạt tính gen báo cáo được định lượng 5 phút sau khi bổ sung 20 µl BrightGlo (Promega, Cat#E2620), bằng cách đo cường độ phát quang trên máy đọc đĩa đa chế độ (TECAN, Männedorf, Thụy Sĩ, thời gian hợp nhất 100 ms). Để phân tích dữ liệu, giá trị nền thử nghiệm được xác định ở các giếng chứa môi trường nhưng không có tế bào, được trừ đi từ tất cả các điểm dữ liệu. Tác dụng hợp chất phụ thuộc liều lượng được biểu diễn dưới dạng % của đối chứng được xử lý bằng tá dược lỏng (tín hiệu phát quang được tạo ra bởi tế bào chỉ tiếp nhận DMSO) và IC50 được tính bằng cách sử dụng mô hình khớp bốn tham số.

Thử nghiệm tăng sinh

Tác dụng chức năng của hợp chất lên sự tăng sinh tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng tế bào NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc và tế bào MKN-45/Ubc-luc bằng cách định lượng khả năng bị giảm đi của tế bào sống bằng cách sử dụng thuốc nhuộm chỉ thị oxy hóa-khử resazurin. Một cách vắn tắt, các dòng tế bào cụ thể được cấy ở mật độ 750 tế bào/20 µl/giếng (NCI-H2052) hoặc 500 tế bào/20 µl/giếng

(MKN-45) vào đĩa 384 giếng đáy trong, thành màu đen (Corning, Cat#3712) và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37 °C trước khi bổ sung các dịch pha loãng hợp chất theo dãy như được mô tả ở trên. Sau khi ủ trong thời gian 72 giờ ở nhiệt độ 37 °C, sự điều biến qua trung gian hợp chất của khả năng sống tế bào được định lượng 4 giờ sau khi bổ sung 5 µl muối natri resazurin (SIGMA Cat#R7017, 0,85 µg/ml trong nước muối đệm photphat) bằng cách đo cường độ huỳnh quang của resorufin (dạng giảm đi trên resazurin) trên máy đọc đĩa đa chế độ (TECAN, Männedorf, Thụy Sĩ, Ex/Em 544/590 nm). Để phân tích dữ liệu, giá trị nền thử nghiệm được xác định ở các giếng chứa môi trường nhưng không có tế bào, được trừ đi từ tất cả các điểm dữ liệu. Để có thể phân biệt hợp chất gây độc tế bào với hợp chất kìm hãm tế bào, số lượng tế bào sống được đánh giá tương quan với số lượng tế bào sống quan sát được tại thời điểm bổ sung hợp chất bằng cách sử dụng đĩa tế bào riêng rẽ (ngày 0). Tác dụng của nồng độ hợp chất thử nghiệm cụ thể lên sự tăng sinh/khả năng sống tế bào được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ phần trăm của kết quả đọc độ phát huỳnh quang được hiệu chỉnh đối với ngày 0 thu được đối với tế bào được xử lý chỉ bằng tá dược lỏng (DMSO, nồng độ cuối cùng 0,1%), mà được đặt là 100%, trong khi đó kết quả đọc độ phát huỳnh quang đối với các giếng chỉ chứa môi trường, chứ không chứa tế bào, được đặt là -100%. Nồng độ hợp chất dẫn đến sự ức chế sinh trưởng nửa tối đa (GI50) được xác định bằng cách sử dụng sự ăn khớp đường cong bốn tham số tiêu chuẩn.

	Thử nghiệm gen báo cáo		Thử nghiệm tăng sinh	
Ví dụ	NCI-H2052 IC_{50} [µM]	MKN-45 IC_{50} [µM]	NCI-H2052 GI_{50} [µM]	MKN-45 GI_{50} [µM]
5a	0,13	>20	0,28	>10
5b	>10	>10	>10	>10
4a-1	0,6	>10	0,59	>10
10	0,064	>10	0,099	>10
11	0,173	>20	0,284	>10

12	0,037	>20	0,086	>10
13	0,102	>10	0,166	>10
14	0,176	>10	0,19	>10
15	0,27	>10	0,276	>10
18	0,379	19,5	0,553	>12,5
20	2,92	>10	6,88	>10
21	0,154	>10	0,247	>10
22	0,157	>20	0,256	>10
25	0,106	>10	0,145	>10
26	0,144	>20	0,31	>10
27a	0,026	>10	0,081	>10
27b	0,078	>10	0,182	>10
28a	0,086	>10	0,224	>10
28b	0,055	>10	0,148	>10
29	2,005	>10	1,85	>10
30	4,77	>10	6,84	>10
31	0,343	>10	0,346	>10
32a	0,498	>10	0,833	6,12
33	0,161	>10	0,161	>10
35	0,276	>10	0,31	>10

37	0,033	>10	0,052	>10
38	0,024	>10	0,029	>10
39	2,15	>10	2,83	>10
42	0,391	>10	0,493	9,4
43	0,047	>10	0,094	>10
44	0,069	>10	0,109	>10
47	0,05	>10	0,035	>10
51	0,062	>10	0,071	>10
52	0,109	>10	0,174	>10
54a	0,147	>10	0,67	>10
54b	0,118	>10	0,258	>10
56a	0,07	>10	0,195	>10
56b	0,194	7,6	0,372	>10
58a	0,067	>10	0,125	>10
58b	0,104	>10	0,167	>10
62a	0,203	>10	0,24	>10
62b	0,054	>10	0,089	>10
64a	0,015	>10	0,036	>10
64b	0,022	>10	0,041	>10
69a	0,08	>10	0,111	>10

69b	0,114	7,8	0,171	6,7
72	0,039	9,8	0,072	>10
74	0,419	>10	0,674	>10
81a	0,231	>10	0,467	>10
81b	0,316	>10	0,571	>10
83	0,394	>10	0,503	>10
86	0,119	>10	0,129	>10
88	0,091	>10	0,242	>10
89	0,596	>10	1,6	>10
90	1,43	>10	1,7	>10
91	0,96	>10	1,93	>10
94a	0,045	>10	0,068	>10
94b	0,083	>10	0,101	>10
96	0,084	>10	0,188	>10
97	0,065	>10	0,117	>10
99	0,023	>10	0,026	>10
101	0,067	>10	0,106	>10
103	0,108	>10	0,172	>10
104a	0,035	>10	0,144	6,2
104b	0,022	>10	0,055	>10

106	0,014	>10	0,013	>10
109	0,075	>10	0,086	>10
110	0,014	>4	0,027	>4
113	0,021	>10	0,029	>10
114a	0,018	>10	0,023	>10
114b	0,023	>10	0,034	>10
117a	0,015	>10	0,014	>10
117b	0,016	>10	0,03	>10
118	0,01	>5,5	0,015	>5,5
119	0,022	>10	0,028	>10
120	0,02	>10	0,022	>10
121	0,02	>10	0,036	>10
122	0,085	>10	0,059	>10
123	0,025	>10	0,044	>10
124	1,23	>10	1,07	>10
125	0,671	>10	1,18	>7,5
126	0,045	>10	0,076	>10
127	0,065	>10	0,141	>10
128	5,72	>10	7,05	>10
129	0,615	>10	0,892	>10

134	2,31	>10	1,57	>10
135	0,247	>10	0,627	8,64
138a	0,239	>20	0,366	>13,3
138b	0,221	7,63	0,435	>10
140a	0,023	>10	0,028	>10
140b	0,028	>10	0,029	>10
144	0,01	>8	0,01	>8
145	0,046	>20	0,058	>20
146	0,025	>10	0,023	>10
147	0,011	>3,3	0,005	>3,3
148	0,054	>20	0,053	>20
149	0,096	>10	0,1	>10
150	0,074	>10	0,085	>10
151	0,015	>10	0,022	>10
152	0,036	>10	0,025	>10
153	0,024	>10	0,104	>10
154	0,077	>10	0,059	>10
155	0,048	>20	0,041	>20
158	0,093	>10	0,181	>10
159	1,06	>15	0,856	>15

161	0,174	>10	0,167	>10
162	1,00	>10	1,76	>10
164	0,107	>10	0,107	>10
165	0,082	>10	0,131	>10
166	0,136	>10	0,256	>10
167	0,058	>10	0,082	>10
168	0,253	>10	0,267	>10
169	0,153	>10	0,246	7,83
170	0,012	>8	0,023	>8
171	0,116	15,5	0,073	13
172	0,144	>20	0,104	>20
173	0,187	>20	0,158	>20
174	0,037	12	0,021	11
175	0,062	13	0,05	7
176	0,018	11	0,021	16

Như được thể hiện trong dữ liệu được thể hiện ở trên, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế PPI YAP/TAZ-TEAD hiệu nghiệm. Kết quả chỉ ra rằng hợp chất có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian sự biểu hiện quá mức YAP và/hoặc sự khuếch đại YAP và/hoặc tương tác YAP/TAZ-TEAD, chẳng hạn như bệnh ung thư.

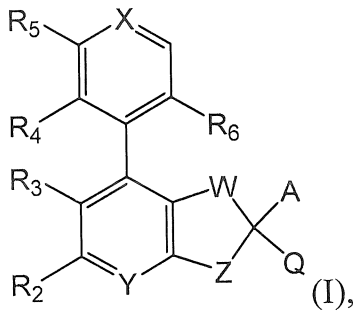
Do đó với việc mô tả một vài khía cạnh của một vài phương án, cần hiểu rằng các thay đổi, cải biến, và cải thiện khác nhau sẽ dễ dàng tạo ra đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các thay đổi, cải biến, và cải thiện nhằm được dự định là một phần

của phần bộc lộ này, và được dự định là nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Theo đó, phần mô tả trên đây và các hình vẽ chỉ để làm ví dụ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có khả năng xác định, bằng cách sử dụng không gì ngoài thí nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương với các phương án cụ thể được mô tả cụ thể trong bản mô tả này. Các dạng tương đương này được dự định là được bao hàm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



(I),

trong đó

W được chọn từ O; và CH-R_w;

X được chọn từ CH; và N;

Y được chọn từ CH; và N;

Z được chọn từ CH_2; O; và NH;

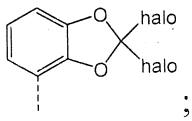
trong đó khi Y là N, W là CH-R_w, và Z là O;

A được chọn từ

(i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức



;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C_1-C_3alkoxy; (iv) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (v) C_1-C_3alkyl; và (vi) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) –$C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, -S(=O) và –$S(=O)_2$, với điều kiện là ít nhất là

một nguyên tử khác loại N có mặt, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và C_1-C_3alkylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_1 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkyl mà tùy ý được đơteri hóa; và (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} được chọn từ (i) hydroxyC_1-C_4alkyl; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no này được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}C(O)$di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; $C(O)C_1$-C_3alkyl; hoặc oxo; (iv) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_6alkoxy; $C(O)OC_1$-C_3alkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$; C_1-C_6alkyl; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; halo; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai nhóm R^{1e},

trong đó hai R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ (i) $C(O)C_1$-C_3alkyl; và (ii) SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl;

R_2 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_3 được chọn từ (i) halo; (ii) haloC_1-C_3alkyl; và (iii) xyano;

R_4 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo; và (iii) C_1-C_3alkyl;

R_5 được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng C_3-C_6xycloalkyl; CO_2H; SO_2C_1-C_3alkyl; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc vòng dị

vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý bằng $C(O)C_1$-C_3alkyl;

(iii) halo; (iv) hydroxyC_1-C_6alkoxy, trong đó alkoxy tùy ý được đoteri hóa; (v) haloC_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (vi) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; (vii) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy; (viii) $NR^{5a}R^{5b}$; (ix) C_1-C_3alkyl; (x) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; và (xi) hydroxy;

mỗi R^{5a} và R^{5b} độc lập được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

hoặc

R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, mà vòng dị vòng no tùy ý mang thêm nhóm hydroxy;

R_6 được chọn từ (i) hydro; (ii) xyano; (iii) $C(O)NHR^{6a}$; (iv) NHR^{6b}; và (v) C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

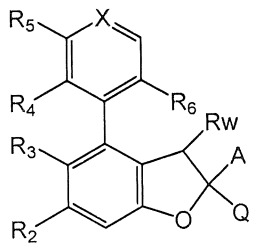
R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl; và

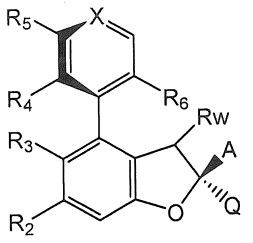
R^8 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, có công thức (Ia)



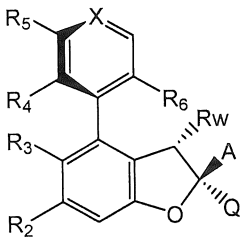
(Ia).

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, có công thức (Ic)



(Ic).

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, có công thức (Id)



(Id).

5. Hợp chất có công thức (I) (Ia), (Ic) hoặc (Id) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

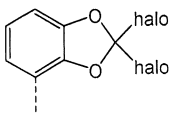
X được chọn từ CH; và N;

A được chọn từ

(i) phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

(ii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là từ N và S, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng hydroxy; C_1-C_3alkoxy; hoặc oxo; và

(iii) gốc halobenzodioxol có công thức



;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) hydroxy; (iii) C_1-C_3alkoxy; (iv) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (v) C_1-C_3alkyl; và (vi) C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) $–C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R^1; (ii) heteroaryl no một phần có 9 hoặc 10 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (iii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, và trong đó N tùy ý có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và

trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy, halo và metylen tạo thành cầu nối giữa hai nguyên tử vòng của vòng dị vòng no, do đó tạo thành cấu trúc hai vòng có cầu nối;

R_1 được chọn từ hydro; C_1-C_6alkyl; và $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$ trong đó

R_{1a} được chọn từ (i) C_1-C_3alkoxy; (ii) C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; hydroxyC_1-C_4alkyl; C_1-C_4alkoxy; C(O)OC_1-C_3alkyl; CO_2H; C(O)$NR^{1c}R^{1d}$;C_1-C_6alkyl; halo; haloC_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl; SO_2C_1-C_3alkyl; haloC_1-C_3alkyl; NHR^{1b}; C(O)$NR^{1c}R^{1d}$; vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; hoặc bằng hai nhóm R^{1e}; trong đó hai nhóm R^{1e} được gắn tại cùng một nguyên tử cacbon và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, hoặc C_3-C_6xycloalkyl, mà vòng dị vòng no hoặc xycloalkyl được thế tùy ý bằng hydroxy hoặc oxo; (iii) vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng dị vòng no được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng C_1-C_3alkyl; $(CH_2)_{0-1}$C(O)di(C_1-C_3alkyl)amino; SO_2C_1-C_3alkyl; C(O)C_1-C_3alkyl; hoặc oxo;

R^{1b} được chọn từ C(O)C_1-C_3alkyl; và SO_2C_1-C_3alkyl;

mỗi R^{1c} và R^{1d} độc lập được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; và (iii) hydroxyC_1-C_4alkyl,

R_2 là hydro hoặc halo,

R_3 là halo; haloC_1-C_3alkyl; hoặc xyano,

R_4 được chọn từ hydro; halo; và C_1-C_3alkyl,

R_5 được chọn từ (i) hydro; (ii) halo-C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng hydroxy; (iii) S-haloC_1-C_3alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy; (iv) C_1-C_3alkoxyC_1-C_3alkoxy; (v) C_1-C_6alkoxy tùy ý được thế bằng SO_2C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, CO_2H hoặc vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, mà vòng này được thế tùy ý

bằng C(O)C_1-C_3alkyl; (vi) C_1-C_3alkyl; (vii) hydroxyC_1-C_6alkoxy; (viii) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N; và (ix) hydroxy,

R_6 là xyano; C(O)NHR^{6a}; NHR^{6b}; hoặc C_1-C_3alkoxy được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy,

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkyl; (iii) C_3-C_6xycloalkyl; và (iv) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là ít nhất là một nguyên tử khác loại N, mà vòng dị vòng thơm này được thế tùy ý bằng C_1-C_3alkyl;

R^{6b} là C_1-C_3alkyl được thế bằng NH_2 hoặc hydroxy;

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl, và

R^8 là hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

6. Hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ic) hoặc (Id) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó

X được chọn từ CH; và N;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy;

R_w được chọn từ (i) hydro; (ii) C_1-C_3alkoxy; (iii) hydroxy-C_1-C_3alkyl; (iv) C_1-C_3alkyl; và (v)C_1-C_3alkoxy-C_1-C_3alkyl;

Q được chọn từ (i) –C(R^7)$_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt, trong đó N có mặt ở vị trí α đối với nguyên tử liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, và trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; và (ii) R_{1a}; trong đó

R_{1a} được chọn từ C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là hydro hoặc halo;

R_3 là halo;

R_4 được chọn từ (i) hydro; và (ii) halo;

R_5 được chọn từ halo-C_1-C_6alkoxy, hydroxy, C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

R_6 là $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

mỗi R^7 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_3alkyl.

7. Hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ic) hoặc (Id) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó

X được chọn từ CH; và N;

A là phenyl, mà phenyl này được thế tùy ý bằng halo; hoặc haloC_1-C_3alkoxy, đặc biệt là phenyl không được thế;

R_w được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl,

Q được chọn từ (i) $-C(R^7)_2$-NH-R_1; và (ii) vòng dị vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O, với điều kiện là ít nhất là một nguyên tử khác loại N có mặt và ở vị trí α đối với nguyên tử cacbon liên kết Q vào phần còn lại của phân tử, trong đó vòng dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_3alkyl và halo;

R_1 được chọn từ (i) C_1-C_6alkyl; và (ii) R_{1a}; trong đó

R_{1a} là C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxy; C_1-C_6alkyl; hoặc halo;

R_2 là halo, đặc biệt là flo;

R_3 là halo, đặc biệt là clo;

R_4 là halo, đặc biệt là flo;

R_5 được chọn từ C_1-C_6alkoxy; và hydroxyC_1-C_6alkoxy;

R_6 là C(O)NHR^{6a};

R^{6a} được chọn từ (i) hydro; và (ii) C_1-C_3alkyl;

và

mỗi R^7 là hydro.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có

(S)-(5-clo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metanamin;

N1-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenyl)etan-1,2-diamin;

2-(2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flophenoxy)etanamin;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-metylbenzamit;

muối trifloaxetat của 2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-clobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-clo-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((R)-2-flopropoxy)benzamit;

muối trifloaxetat của axit 2-(3-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-carbamoyl-2-flophenoxy)axetic;

4-(((R)-4-axetylmorpholin-2-yl)metoxy)-2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(diflometoxy)-5-flonicotinamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(metylamino)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-xyclopropyl-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-(pyridin-3-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((cis-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

axit (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic;

axit (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexancarboxylic;

2-((2R,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(thiazol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-(2-flophenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(xyclopropylmetoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(1,1-diflo-2-hydroxyetoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-((1,1-diflo-2-hydroxyetyl)thio)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((metylsulfonyl)metoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(3,3-diflopropoxy)-3-flobenzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((xyclopropylmetyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(flometyl)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(((4-axetamidoxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((4-(dimetylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((2R,4r,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((2R,4s,6S)-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-metoxynicotinamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-etyl-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(1H-imidazol-1-yl)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(pyrimidin-2-ylmetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((tert-butylamino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((R)-2-hydroxypropyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((1-metylxyclopropyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-metoxyetyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((((trans)-4-(1H-tetrazol-1-yl)xyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-(((trans-3-((diflometoxy)metyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1S,3R,4R)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1R,3S,4S)-3-flo-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-3-floxyclobutyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-1-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-hydroxy-2-(2-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metoxy-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-metoxyetoxy)nicotinamit;

2-((2R,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((cis)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((cis-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)nicotinamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzonitril;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((trans-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit;

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit;

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3,4-diflophenoxy)etan-1-ol;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-(6-hydroxypyridin-2-yl)-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2R,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-3-metyl-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4R)-2-(aminometyl)-2-phenyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-metoxybenzamit;

2-((2S,4R)-5-Xyano-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit;

(S)-2-((((trans)-4-Hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-flobenzamit;

2-(2-(aminometyl)-6-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

2-(2-(aminometyl)-5-clo-2-phenylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenylindolin-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((xyclohexylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((cis)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-((((trans)-4-metoxyxyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

metyl (cis)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat;

metyl (trans)-4-((((2S,4S)-4-(6-carbamoyl-2,3-diflophenyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)metyl)amino)xyclohexan-1-carboxylat;

2-((2S,4S)-2-((((Trans)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-2-((((cis)-4-carbamoylxyclohexyl)amino)metyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((cis)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-2-((((trans)-3-(diflometyl)xyclobutyl)amino)metyl)-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit;

2-((2S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)-N-metylbenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit;

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(((metyl-d3)amino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy-1,1,2,2-d4)benzamit;

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

4-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit

2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(metoxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3R,4S)-5-clo-6-flo-3-(hydroxymetyl)-2-((metylamino)metyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-2-((((trans)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino) metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit,

2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit,

2-((2S,3S,4S)-2-(Azetidin-2-yl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit,

(2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit,

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit,

axit 2-((4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-5-(metylcarbamoyl)pyridin-2-yl)oxy)axetic,

4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-5-flo-6-hydroxy-N-metylnicotinamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxypyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(4-hydroxy-4-metylpyrolidin-2-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit,

(2S,4R)-2-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-4-flopyrolidin,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-piperidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit,

(3-((S)-5-clo-6-flo-2,4-diphenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)morpholin,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-(morpholin-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metoxy-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit,

2-((2S,3S,4S)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2-(pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,3S,4S)-2-(1-Aminoetyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-(2-metoxyetoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-3-flo-4-((S)-2-hydroxypropoxy)-N-metylbenzamit,

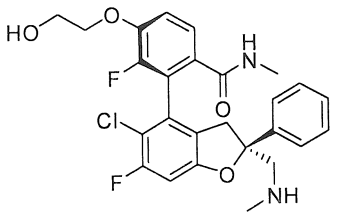
4-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)indolin-4-yl)-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-N-metylnicotinamit,

2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit;

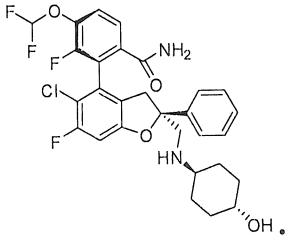
2-((2S,4S)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-((S)-pyrolidin-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxy-N-metylbenzamit; và

2-((2S,3S,4S)-2-(aminometyl)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-3-flo-4-metoxybenzamit.

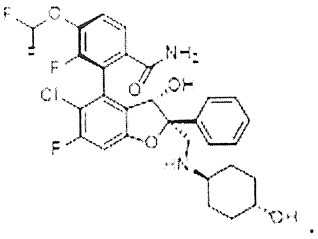
9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



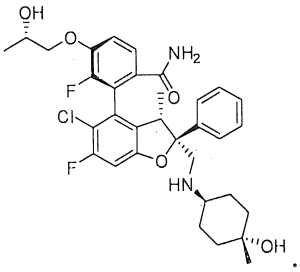
10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



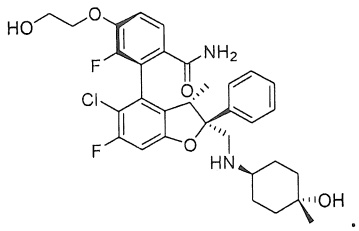
11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



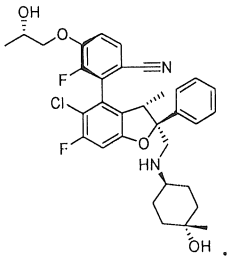
12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



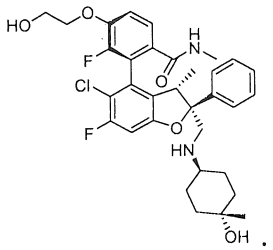
13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



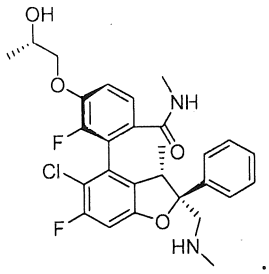
14. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



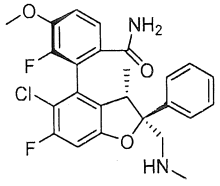
15. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



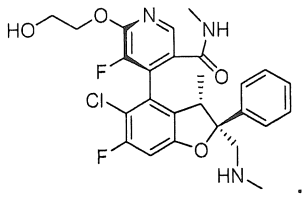
16. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



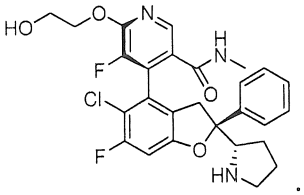
17. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



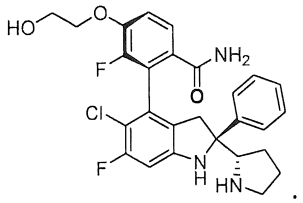
18. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



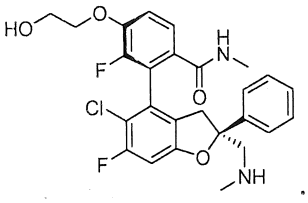
19. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là



20. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là

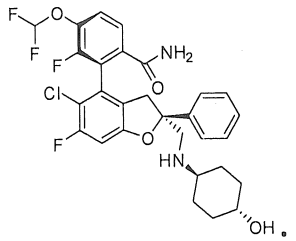


21. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-N-metylbenzamit, và có cấu trúc sau đây:

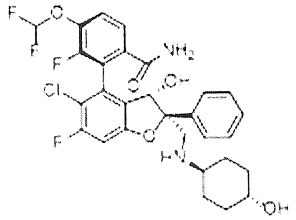


22. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là

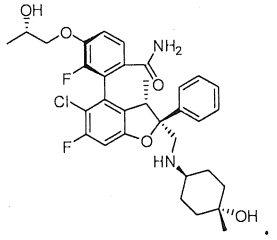
(2*P*)-2-[(2*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit, và có cấu trúc sau đây:



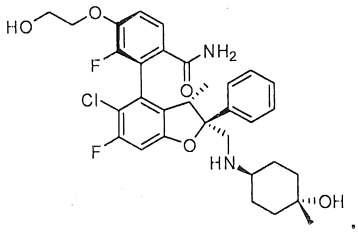
23 Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-hydroxy-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxyxyclohexyl]amino}metyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-4-(diflometoxy)-3-flobenzamit, và có cấu trúc sau đây:



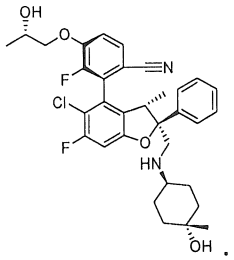
24. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]benzamit, và có cấu trúc sau đây:



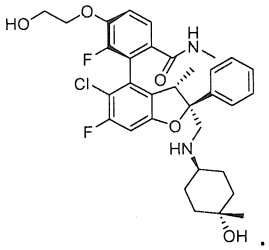
25. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit, và có cấu trúc sau đây:



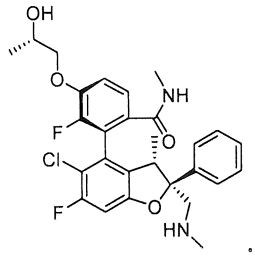
26. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-[(2S)-2-hydroxypropoxy]benzonitril, và có cấu trúc sau đây:



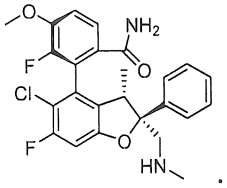
27. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-2-({[(1*r*,4*S*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]amino}metyl)-3-metyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylbenzamit, và có cấu trúc sau đây:



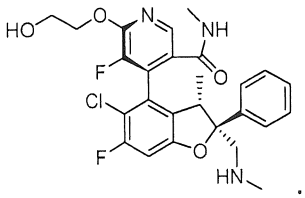
28. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-[(2*S*)-2-hydroxypropoxy]-*N*-metylbenzamit, và có cấu trúc sau đây:



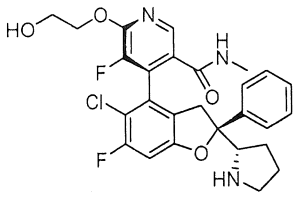
29. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-3-flo-4-metoxybenzamit, và có cấu trúc sau đây:



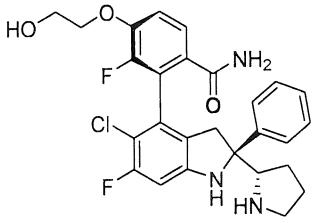
30. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-clo-6-flo-3-metyl-2-[(metylamino)metyl]-2-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit, và có cấu trúc sau đây:



31. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (4*P*)-4-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl}-5-flo-6-(2-hydroxyetoxy)-*N*-metylpyridin-3-carboxamit, và có cấu trúc sau đây:



32. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là (2*P*)-2-{(2*S*)-5-clo-6-flo-2-phenyl-2-[(2*S*)-pyrolidin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl}-3-flo-4-(2-hydroxyetoxy)benzamit, và có cấu trúc sau đây:



33. Dược phẩm có chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất là một chất mang dược dụng.

34. Chế phẩm kết hợp có chứa hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ic) hoặc (Id) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.