



(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) 
1-0020265

(51)⁷ **C07D 231/12, A61K 31/41, 31/415,**
31/42, C07D 413/12, 417/12, 257/04,
271/10, 401/12

(13) **B**

(21) 1-2016-02372

(22) 18.12.2014

(86) PCT/IB2014/067086 18.12.2014

(87) WO2015/092740 25.06.2015

(30) 13199138.2 20.12.2013 EP

14181155.4 15.08.2014 EP

(45) 25.01.2019 370

(43) 26.09.2016 342

(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) BOLLBUCK, Birgit (DE), MARKERT, Christian (DE), MILTZ, Wolfgang (DE),
ROEHN, Till (DE)

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

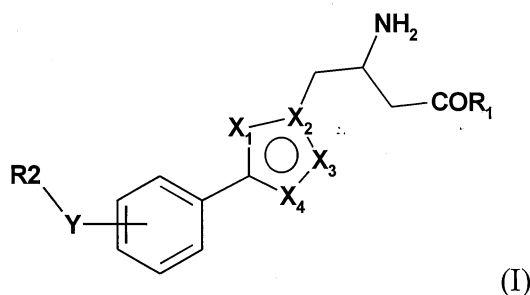
(54) **DẪN XUẤT AXIT HETEROARYL BUTANOIC LÀM CHẤT ỨC CHẾ
LEUKOTRIEN A4 HYDROLAZA (LTA4H), DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT
HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế mô tả dẫn xuất axit heteroaryl butanoic có thể dùng làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất axit heteroaryl butanoic có thể dùng làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các dẫn xuất axit heteroaryl butanoic này và dược phẩm kết hợp chứa chúng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của chúng.



Các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong điều trị các bệnh các bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến LTA4H. Các bệnh và/hoặc rối loạn này thông thường gồm các rối loạn viêm và tự viêm cấp tính và mạn tính chẳng hạn như bệnh viêm ruột, bệnh da ura bạch cầu trung tính, dị ứng, bệnh xơ hóa, viêm mạch, bệnh thấp khớp, các bệnh tim mạch bao gồm xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ, và ung thư. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất axit heteroaryl butanoic có công thức (I) này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

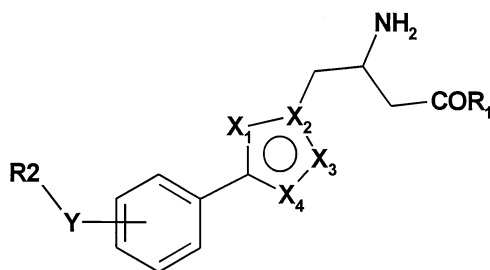
Leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H) xúc tác sự thủy phân LTA4 để tạo thành LTB4. LTB4 kích thích một loạt các phản ứng gây viêm, ví dụ tại nơi mà hóa hướng động bạch cầu hoặc giải phóng xytokin có thể liên quan. Ngoài ra, sự ức chế LTA4H còn gia tăng sinh tổng hợp lipoxin A4 kháng viêm, tiền phân giải mà có thể thúc đẩy giải quyết tình trạng viêm mạn tính. Do đó, sự ức chế LTA4H có thể có lợi đối với các bệnh trong đó viêm mạn tính, không phân giải có thể là thành phần quan trọng của bệnh lý và có vẻ bao

gồm loạt các bệnh tự viêm và tự miễn (xem, ví dụ Anne M Fourie, Current Opinion in Invest. Drugs 2009, 10, 1173 – 1182).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các muối được dụng của chúng. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất này trong việc ức chế LTA4H, và có thể là trong việc điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn chẳng hạn như dị ứng, bệnh phổi, bệnh xơ nang, bệnh viêm, các bệnh tim mạch bao gồm xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và đột quy, và ung thư.

Cụ thể hơn là, theo phương án 1, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



(I)

trong đó:

R₁ là OH hoặc NH₂;

Y là O, S hoặc CH₂;

X₁, X₂, X₃ và X₄ là N; hoặc

X₁, X₂, X₃ và X₄ được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X₁, X₂, X₃ hoặc X₄ là N hoặc NH;

R₂ là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; C₃-C₆ xycloalkyl; phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5-6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được

chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hoặc halogen.

Vòng tròn trong vòng 5 cạnh được thể hiện trong công thức (I) nghĩa là vòng 5 cạnh này là vòng thơm, và do đó các thành phần X1, X2, X3 và/hoặc X4 phải được chọn thích hợp sao cho không vi phạm tính thơm.

Mạch bên 3-amino-butanoat được thể hiện thông qua sáng chế, ví dụ trong công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (V) thông thường chứa tâm không đối xứng (nguyên tử cacbon mang nhóm amino). Nếu không có chỉ định khác, hợp chất có công thức (I) bao gồm racemic và/hoặc các dạng (S)- hoặc (R)- không đối xứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án rộng nhất (phương án 1), sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng của nó như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế ở trên.

Phương án 2 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R1 là OH hoặc NH_2 ; Y là O; X1, X2, X3 và X4 là N; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5 - 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 3 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R1 là OH hoặc NH_2 ; Y là CH_2 ; X1, X2, X3 và X4 là N; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5 - 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 4 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dựng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là O; X1, X2, X3 và X4 được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X1, X2, X3 hoặc X4 là N hoặc NH; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5 - 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 5 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dựng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là CH₂; X1, X2, X3 và X4 được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X1, X2, X3 hoặc X4 là N hoặc NH; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5 - 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 6 đề cập đến phương án bất kỳ trong số các phương án 1 – 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí para của gốc phenyl.

Phương án 7 đề cập đến phương án bất kỳ trong số các phương án 1 – 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí meta của gốc phenyl.

Phương án 8 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là O; X1, X2, X3 và X4 là N; và R2 là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

Phương án 9 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là CH₂; X1, X2, X3 và X4 là N; và R2 là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

Phương án 10 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là O; X1, X2, X3 và X4 được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X1, X2, X3 hoặc X4 là N hoặc NH; và

R2 là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

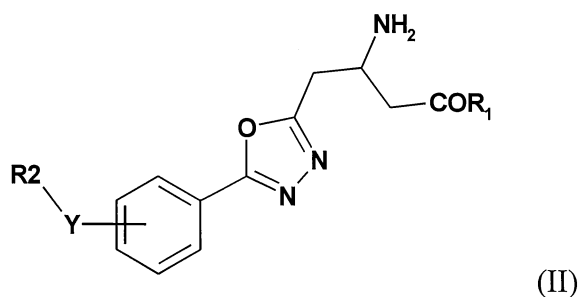
Phương án 11 theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là CH₂; X1, X2, X3 và X4 được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X1, X2, X3 hoặc X4 là N hoặc NH; và

R2 là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

Phương án 12 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 – 11 hoặc muối được dụng của nó; trong đó Y được gắn ở vị trí para của gốc phenyl.

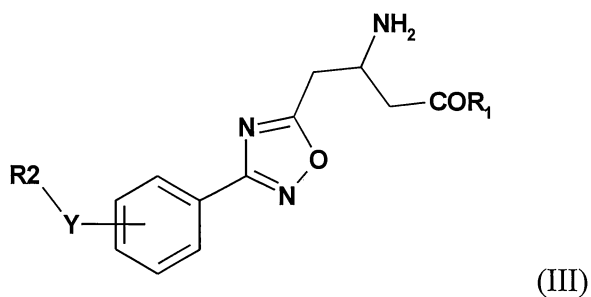
Phương án 13 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 - 11 hoặc muối được dụng của nó; trong đó Y được gắn ở vị trí meta của gốc phenyl.

Phương án 14 đề cập đến hợp chất theo phương án 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó,



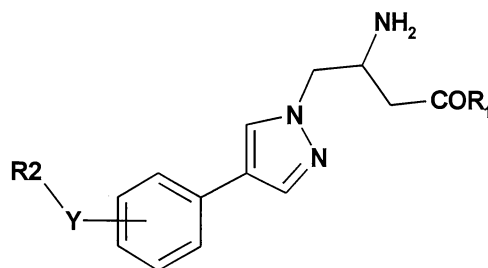
trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định trong phương án 1.

Phương án 15 đề cập đến hợp chất theo phương án 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định trong phương án 1.

Phương án 16 đề cập đến hợp chất theo phương án 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (IV) hoặc muối được dụng của nó,



(IV)

trong đó các biến R₁, R₂ và Y có nghĩa như được xác định trong phương án 1.

Phương án 17 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 16 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí para của gốc phenyl.

Phương án 18 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 16 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí meta của gốc phenyl.

Phương án 19 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 18 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₂ là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

Phương án 20 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 18 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₂ là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5-6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc R₂ là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 21 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 18 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R₂ là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 22 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 – 21 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R1 là OH.

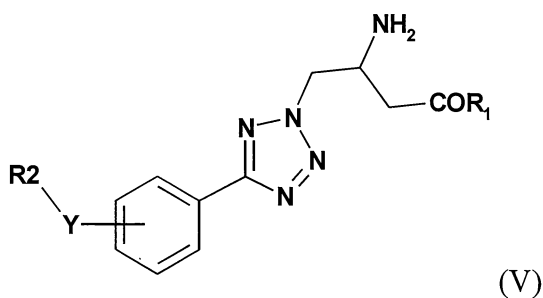
Phương án 23 đề cập đến hợp chất có công thức (I) theo các phương án 1 - 13 hoặc muối được dụng của nó; trong đó nhóm amino có cấu hình (R).

Phương án 24 đề cập đến hợp chất có công thức (I) theo các phương án 1 – 13 hoặc muối được dụng của nó; trong đó nhóm amino có cấu hình (S).

Phương án 25 đề cập đến hợp chất có công thức như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 18 hoặc muối được dụng của nó, trong đó nhóm amino có cấu hình (R).

Phương án 26 đề cập đến hợp chất như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 14 – 18 hoặc muối được dụng của nó, trong đó nhóm amino có cấu hình (S).

Phương án 27 đề cập đến hợp chất có công thức (I) theo phương án 1 hoặc muối được dụng của nó, hợp chất này là hợp chất có công thức (V) hoặc muối được dụng của nó;



trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định trong phương án 1; hoặc

trong đó là R1 là OH; Y là O; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy.

Phương án 28 đề cập đến hợp chất theo phương án 27 hoặc muối được dụng của nó;

trong đó Y ở vị trí para.

Phương án 29 đề cập đến hợp chất theo phương án 28 hoặc muối được dụng của nó;

trong đó nhóm amino bậc một trong mạch bên butanoyl được gắn vào gốc tetrazol có công thức (V) có cấu hình (S).

Phương án 30 đề cập đến hợp chất theo phương án 28 hoặc muối được dụng của nó;

trong đó nhóm amino bậc một trong mạch bên butanoyl được gắn vào gốc tetrazol có công thức (V) có cấu hình (R).

Phương án 31 đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng của nó theo phương án 1, trong đó hợp chất được chọn từ:

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-yl)-phenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(4-clophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(3-clo-4-flophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(3-phenoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(3-phenetoxypheyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-phenetoxyphephenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-diflophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic;
 (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamit;
 axit (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic; và
 axit (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic.

Phương án 32 đề cập đến dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Phương án 33 đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng chất có hoạt tính điều trị bệnh.

Phương án 34 đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 31 hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc, cụ thể là để ức chế hoạt tính LTA4H.

Phương án 35 đề cập đến hợp chất theo phương án 27 hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

Phương án 36 đề cập đến hợp chất theo phương án 35 hoặc muối được dụng của nó; trong đó Y ở vị trí para.

Phương án 37 đề cập đến hợp chất theo phương án 36 hoặc muối được dụng của nó; trong đó nhóm amino bậc một trong mạch bên butanoyl được gắn vào gốc tetrazol có công thức (V) có cấu hình (S).

Phương án 38 đề cập đến hợp chất theo phương án 36 hoặc muối được dụng của nó; trong đó nhóm amino bậc một trong mạch bên butanoyl được gắn vào gốc tetrazol có công thức (V) có cấu hình (R).

Phương án 39 đề cập đến hợp chất theo phương án 27 hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R1 là OH; Y là O; và R2 là vòng pyridyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc halogen.

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon phân nhánh hoặc không phân nhánh bão hòa hoàn toàn có tới 6 nguyên tử cacbon. Trừ phi có quy định khác, nó dùng để chỉ các gốc hydrocarbon có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện của alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkoxy” đề cập đến alkyl-O-, trong đó alkyl được xác định trên đây. Các ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy,

xyclopropyloxy-, xyclohexyloxy- và tương tự. Thông thường, các nhóm alkoxy có khoảng 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen” dùng để chỉ C₁-C₆ alkyl như được xác định ở trên mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, 3-bromo-2-flopropyl và 1-bromometyl-2-bromoetyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "di C₁₋₆alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -N(R_a)-R_a trong đó mỗi R_a là C₁₋₆alkyl, có thể giống hoặc khác nhau, như được xác định ở trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C₃-C₆ xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl cũng có thể dùng để chỉ vòng cacboxyclic và ngược lại còn dùng để chỉ số nguyên tử cacbon có mặt. Trừ phi có quy định khác, xycloalkyl dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng hoặc từ 3 đến 4 nguyên tử cacbon vòng. Các nhóm hydrocacbon vòng đơn điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ flo, clo, bromo, và iodo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxyclyl” dùng để chỉ nhóm dị vòng no hoặc no một phần và tốt hơn là vòng đơn vòng hoặc đa vòng (trong trường hợp vòng đa vòng cụ thể là vòng hai vòng, ba vòng hoặc vòng xoắn); và có 3 đến 24, tốt hơn nữa là 4 đến 16, tốt nhất là 5 đến 10 và tốt nhất là 5 hoặc 6 nguyên tử vòng; trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến bốn, cụ thể là một hoặc hai nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại (do đó các nguyên tử vòng còn lại là cacbon). Vòng liên kết (tức là vòng kết nối với phân tử) tốt hơn là có 4 đến 12, đặc biệt là 5 đến 7 nguyên tử vòng. Thuật ngữ

heteroxyclyl không bao gồm heteroaryl. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heteroxyclyl có thể bao gồm các vòng được ngưng tụ hoặc có cầu cũng như vòng xoắn. Các ví dụ về dị vòng bao gồm tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1, 4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, imidazolin, pyrolin, pyrrolidin, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian, thiomorpholin, và tương tự.

Heteroxyclyl được thể là nhóm heteroxyclyl độc lập được thể bằng 1-4, chẳng hạn như một hoặc hai, hoặc ba, hoặc bốn phần tử thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng hoặc ba vòng thơm 5-14 cạnh, có 1 đến 8 nguyên tử khác loại. Thông thường, heteroaryl là hệ vòng 5-10 cạnh (ví dụ, vòng đơn 5-7 cạnh hoặc vòng đôi 8-10 cạnh) hoặc hệ vòng 5-7 cạnh. Thông thường, các nhóm heteroaryl bao gồm 2- hoặc 3-thienyl, 2- hoặc 3-furyl, 2- hoặc 3-pyrolyl, 2-, 4-, hoặc 5-imidazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-thiazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-oxazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, 3- hoặc 5-1,2,4-triazolyl, 4- hoặc 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, 3- hoặc 4-pyridazinyl, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, và 2-, 4-, hoặc 5-pyrimidinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" cũng dùng để chỉ nhóm trong đó vòng trong đó dị vòng thơm được dung hợp với một hoặc nhiều vòng aryl, xycloaliphatic, hoặc heteroxyclyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn kết là trên dị vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn bao gồm 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- indolizinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- purinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-quinolizinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinoliyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-phtalazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 6-naphthyridinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-xinolinyl, 2-, 4-, 6-, hoặc 7-pteridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-4aH carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-carbzaolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-cacbolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenanthridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-acridinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-perimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, hoặc 10-phenathrolinyl, 1-, 2-, 3-,

4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-phenaziny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenothiaziny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenoxaziny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10- benzoquinoliny, 2-, 3-, 4-, hoặc thieno[2,3-b]furany, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, hoặc 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazoly, 2-, 3-, 5-, 6-, hoặc 7-2H- furo[3,2-b]-pyrany, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, hoặc 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxaziny, 1-, 3-, hoặc 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazoly, 2-, 4-, hoặc 5-4H-imidazo[4,5-d] thiazoly, 3-, 5-, hoặc 8-pyrazino[2,3-d]pyridaziny, 2-, 3-, 5-, hoặc 6- imidazo[2,1-b] thiazoly, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-furo[3,4-c]xinoliny, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, hoặc 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazoly, 2-, 3-, 6-, hoặc 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triaziny, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazoly, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazoly, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazoly, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9- benzoxapiny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-benzoxaziny, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, hoặc 11-1H-pyrol[1,2-b][2]benzazapiny. Các nhóm heteroaryl dung hợp thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinoliny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indoly, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazoly, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazoly, và 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazoly.

Heteroaryl được thể là nhóm heteroaryl chứa một hoặc nhiều phần tử thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon thơm có 6-20 nguyên tử cacbon trên phần của vòng. Thông thường, aryl là aryl một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có 6-20 nguyên tử cacbon. Ngoài ra, thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ phần tử thể thơm mà có thể là một vòng thơm, hoặc nhiều vòng thơm mà có thể được dung hợp với nhau. Các ví dụ không giới hạn bao gồm phenyl, naphthyl hoặc tetrahydronaphthyl.

Aryl được thể là nhóm aryl được thể bằng 1-5 (chẳng hạn như một, hoặc hai, hoặc ba) phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, thiol, xyano, nitro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkenyl, C₁-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-thioalkyl, C₁-C₄-alkenyloxy, C₁-C₄-alkynyloxy, halogen, C₁-C₄-alkylcarbonyl, cacboxy, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, amino, C₁-C₄-alkylamino, di- C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, di- C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonylamino, C₁-C₄-alkylcarbonyl(C₁-C₄-

alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C₁-C₄-alkylaminosulfonyl trong đó mỗi nhóm hydrocacbon được đề cập ở trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) còn có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn ở mỗi lần xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C₁-C₄-alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. Cụ thể là, “các muối” bao gồm “các muối được dụng”. Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ được các hiệu quả và đặc tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế và, thông thường các muối này không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ nhờ vào sự có mặt các nhóm amino và/hoặc cacboxyl hoặc các nhóm tương tự chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clortheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepstat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các axit vô cơ mà muối được dẫn xuất từ nó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Các axit hữu cơ mà muối được dẫn xuất từ nó bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự. Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành từ các bazơ vô cơ và hữu cơ.

Các bazơ vô cơ mà muối được dẫn xuất từ nó bao gồm, ví dụ, các muối amoni và kim loại từ cột I đến XII bảng tuần hoàn hóa học. Theo phương án nhất định, các muối được dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; cụ thể là các muối phù hợp bao gồm các muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

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

Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc gốc axit, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicarbonat hoặc tương tự), hoặc cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Thông thường các phản ứng này được tiến hành trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai. Thông thường, sử dụng các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được mong muốn, nếu khả thi. Danh sách các muối cộng phù hợp có thể tìm thấy, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", tái bản lần 20, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" tác giả Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng được dùng để thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ công thức mà một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo,

và clo, chẳng hạn như tương ứng là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất được đánh dấu đồng vị như được xác định ở đây, ví dụ, các hợp chất mà kết hợp với các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà kết hợp với các đồng vị không phóng xạ, chẳng hạn như là ^2H và ^{13}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật dò hoặc tạo ảnh, chẳng hạn như chụp cắt lớp bức xạ positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân tán thuốc hoặc mô chất, hoặc trong điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Cụ thể là, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu được mong muốn cụ thể cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Thông thường, các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương đồng với các quy trình được mô tả trong phần Các ví dụ và điều chế kèm theo sử dụng các chất thử được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất thử không được đánh dấu được dùng trước đó.

Ngoài ra, phân tử thể có đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra các lợi ích điều trị bệnh nhất định tạo thành từ tính ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán thải in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng hoặc cải thiện các chỉ số điều trị bệnh. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được đề cập như là phân tử thể của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ giàu đồng vị so với độ giàu tự nhiên của đồng vị cụ thể. Nếu phân tử thể trong hợp chất theo sáng chế được ký hiệu đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế ít nhất là 3500 (52,5% sáp nhập đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế), ít nhất là 4000 (60% sáp nhập đơteri), ít nhất là 4500 (67,5% sáp nhập đơteri), ít nhất là 5000 (75% sáp nhập đơteri), ít nhất là 5500 (82,5% sáp nhập đơteri), ít nhất là 6000 (90% sáp nhập đơteri), ít nhất là 6333,3 (95% sáp nhập đơteri), ít nhất là 6466,7 (97% sáp nhập đơteri), ít nhất là 6600 (99% sáp nhập đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% sáp nhập đơteri).

Solvat được định theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung một kết tinh có thể được thể đồng vị, ví dụ D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như các phần tử cho và/hoặc nhận đối với liên kết hydro có thể có khả năng tạo thành đồng tinh thể với các dạng đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo thành đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm xay, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch các hợp chất có công thức (I) với các dạng đồng tinh thể này trong điều kiện kết tinh và phân lập đồng tinh thể theo đó được tạo thành. Các đồng tinh thể phù hợp bao gồm các đồng tinh thể được mô tả trong WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thu, muối, chất bảo quản, chất ổn định dược chất, chất gắn kết, tá dược, chất phân rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, thuốc nhuộm, và tương tự và các chế phẩm kết hợp của chúng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, ấn bản lần thứ 19, Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp là chất mang thông thường bất kỳ không phù hợp với thành phần hoạt tính, việc sử dụng chúng trong dược phẩm hoặc dược phẩm trị bệnh được cân nhắc.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà đem lại phản ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt tính enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, làm nhẹ tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến trình bệnh, hoặc ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất

theo sáng chế mà, đối tượng được cho dùng, có hiệu quả với (1) ít nhất làm nhẹ, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện một phần tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) gây ra bởi LTA4H, hoặc (ii) có liên quan đến hoạt tính LTA4H, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hay bất thường) của LTA4H; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt tính của LTA4H; hoặc (3) giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của LTA4H. Theo phương án giới hạn khác, thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng vào tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả với ít nhất giảm hoặc ức chế một phần hoạt tính của LTA4H; hoặc giảm hoặc ức chế sự biểu hiện LTA4H một phần hoặc hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Thông thường, động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ, loài linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt, cá, chim và tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là loài linh trưởng. Theo các phương án khác, đối tượng là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “việc ức chế” dùng để chỉ sự giảm hoặc chặn tình trạng, triệu chứng hoặc rối loạn hoặc bệnh, hoặc bệnh có liên quan, hoặc giảm đáng kể hoạt tính cơ bản của hoạt tính sinh học hoặc quy trình.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ đề cập trong một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ việc làm nhẹ hoặc cải thiện ít nhất một thông số vật lý bao gồm các thông số mà bệnh nhân có thể không nhận thấy rõ. Theo phương án khác, “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, sự ổn định của triệu chứng rõ rệt), hoặc sinh lý, (ví dụ, sự ổn định của thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự tấn công hoặc sự phát triển hoặc tiến trình của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần thiết” điều trị nếu đối tượng này hưởng lợi về mặt sinh học, y học hoặc trong chất lượng cuộc sống từ sự điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số ít và các thuật ngữ tương tự được dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều nếu không có quy định khác ở đây hoặc gây mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được tiến hành theo trình tự thích hợp bất kỳ nếu không có quy định khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả ví dụ, hoặc từ ngữ ví dụ (ví dụ “chẳng hạn như”) được đưa ra ở đây nhằm mục đích minh họa rõ hơn sáng chế và không đặt ra giới hạn sáng chế nếu không được yêu cầu.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở trong racemic hoặc được làm giàu về đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S)-. Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong cấu hình (R)- hoặc (S)-. Các phân tử thể ở các nguyên tử có các liên kết đôi không no có thể, nếu có thể, có mặt ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số đồng phân, đồng phân quay, đồng phân atropisome, chất hỗn biến thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, là đồng phân, đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (thể đối quang), racemat hình học (cis hoặc trans) về cơ bản là tinh khiết hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số đồng phân, đồng phân quay, đồng phân atropisome, chất hỗn biến thích hợp hoặc

hỗn hợp của chúng, ví dụ, là đồng phân, đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hình học (cis hoặc trans) về cơ bản là tinh khiết hoặc hỗn hợp của chúng. Để rõ ràng hơn, thuật ngữ “các đồng phân thích hợp” sẽ không bao gồm các đồng phân vị trí.

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

Các raxemat tạo thành bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian có thể được phân giải thành các thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách các muối đồng phân không đối quang của nó, thu được bằng 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 dùng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học của chúng, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo thành bằng axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diacetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân giải bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (high pressure liquid chromatography-HPLC) sử dụng pha tĩnh không đối xứng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể chứa ở trong dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được dùng để kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể vốn là solvat hoặc bằng thiết kế tạo thành các solvat với dung môi được dụng (chứa nước); do đó, được chủ định là sáng chế gồm cả dạng được solvat hóa và dạng không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hệ phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi là các phân tử mà thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã được biết đến là vô hại với người nhận, ví

dù, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức hệ mà phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn là hoặc bằng thiết kế tạo thành các dạng đa hình.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm có thể được bào chế cho cách dùng cụ thể chẳng hạn như dùng qua đường miệng, dùng qua đường ngoài tiêu hóa, và dùng qua đường ruột, v.v. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nén, viên nén tròn, dạng hạt, dạng bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không giới hạn ở các dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Các dược phẩm có thể được đưa vào các quá trình dược thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng, chất làm trơn hoặc chất đệm trơn thông thường, cũng như các tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất đệm, v.v.

Thông thường, dược phẩm ở dạng viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với

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

b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetyleneglycol; đối với viên nén cũng như vậy

c) chất gắn kết, ví dụ, magie nhôm silic oxit, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, methylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu cần thiết

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

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

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

Dược phẩm phù hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng có hiệu quả hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa dầu hoặc nước, bột phân tán hoặc dạng hạt, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc dạng siro hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm được dự định dùng qua đường miệng được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm bất mất và dễ uống. Viên nén có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với tá dược được dụng không độc mà phù hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trợ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; hoặc chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân hủy và hấp thu trong đường tiêu hóa và do đó tạo ra tác động kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn thời gian chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được dùng. Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể có mặt ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc là viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc dung môi dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Dược phẩm có thể tiêm nhất định là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương chứa nước, và thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các dược phẩm này có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, chất trợ xúc tác dung dịch, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có tác dụng trị bệnh. Các dược phẩm này được điều chế lần lượt theo các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50% thành phần hoạt tính.

Dược phẩm phù hợp để dùng qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang phù hợp. Các chất mang phù hợp với việc vận chuyển qua da bao gồm các dung môi được dụng có thể hấp thụ để vận chuyển hỗ trợ qua da vật chủ. Ví dụ, thiết bị vận chuyển qua da ở dạng băng chứa thành phần ló, bộ chứa chứa hợp chất tùy chọn với chất mang, tùy chọn hàng rào kiểm soát tốc độ để vận chuyển hợp chất qua da vật chủ ở tốc độ được kiểm soát và được xác định trước qua khoảng thời gian kéo dài, và các thiết bị để bảo vệ thiết bị qua da.

Dược phẩm phù hợp để dùng tại chỗ, ví dụ, cho da và mắt, bao gồm dung dịch chứa nước, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel hoặc chế phẩm phun, ví dụ, để vận chuyển bằng sol khí hoặc tương tự. Các hệ vận chuyển tại chỗ này sẽ thích hợp cụ thể để dùng với da, ví dụ, để điều trị ung thư da, ví dụ, để sử dụng phòng ngừa trong kem chống nắng, thuốc xức ngoài da, thuốc phun và tương tự. Do đó, chúng đặc biệt phù hợp để sử dụng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này. Các dược phẩm này có thể chứa các chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, việc dùng tại chỗ cũng có thể đi liền với việc hít hoặc dùng qua đường mũi. Chúng có thể được vận chuyển thuận tiện ở dạng bột khô (hoặc là một mình, dạng hỗn hợp, ví dụ hỗn hợp khô với lactoza, hoặc là hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ với phospholipit) từ dụng cụ hít bột khô hoặc có mặt ở dạng bụi sol khí từ dụng cụ chứa được nén áp suất, bơm, phun, bình xịt hoặc máy xông, có hoặc không có sử dụng chất đẩy phù hợp.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khan và dạng liều chứa các hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi để phân giải các hợp chất nhất định.

Dược phẩm khan và các dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng độ ẩm thấp hoặc khan chứa các thành phần và độ ẩm thấp hoặc điều kiện độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và lưu trữ để trạng thái khan tự nhiên của nó được duy trì. Theo đó, dược phẩm khan được đóng gói bằng cách sử dụng các nguyên liệu

đã biết để ngăn ngừa tiếp xúc với nước để chúng có thể ở trong bộ dụng cụ có công thức phù hợp. Các ví dụ về bao gói phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tấm kim loại, tấm nhựa được hàn kín, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ nhỏ), vi đựng thuốc, và vi xé.

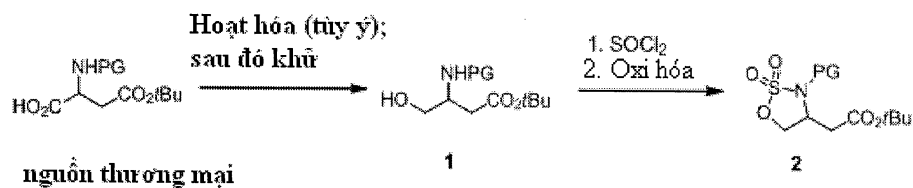
Sáng chế còn đề xuất được phẩm và dạng liều mà chứa một hoặc nhiều chất mà giảm tốc độ bằng hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính sẽ gây phân hủy. Các chất này, được đề cập đến ở đây là “chất ổn định”, bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất chống oxi hóa chẳng hạn như axit ascorbic, chất đệm pH, hoặc chất đệm muối, v.v.

Các phương pháp tổng hợp dẫn xuất axit heteroaryl butanoic

Các chất theo sáng chế, ví dụ các hợp chất theo định nghĩa của công thức (I), có thể được điều chế bằng trình tự phản ứng theo sơ đồ phản ứng A, bao gồm tổng hợp khối xây dựng axit amin có công thức 1, mà thường có được bằng cách cho axit amin được bảo vệ có sẵn trên thị trường Boc-Asp(OtBu)-OH, hoặc sau khi hoạt hóa nhóm axit cacboxylic phản ứng có chọn lọc với chất khử, ví dụ NaBH_4 khi có mặt dung môi ở nhiệt độ thấp, ví dụ -20°C hoặc tương tự. Tùy thuộc vào hóa học lập thể của nguyên liệu khởi đầu, (S)-hoặc (R)-tert-butyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-hydroxybutanoat thu được là khối xây dựng không đối xứng có công thức 1. Các thông số trong các sơ đồ A - D tương ứng với các định nghĩa được đưa ra trong phương án 1. Ngoài ra, thuật ngữ “PG” ký hiệu nhóm bảo vệ chẳng hạn như tert-butyloxy-carbonyl hoặc Boc.

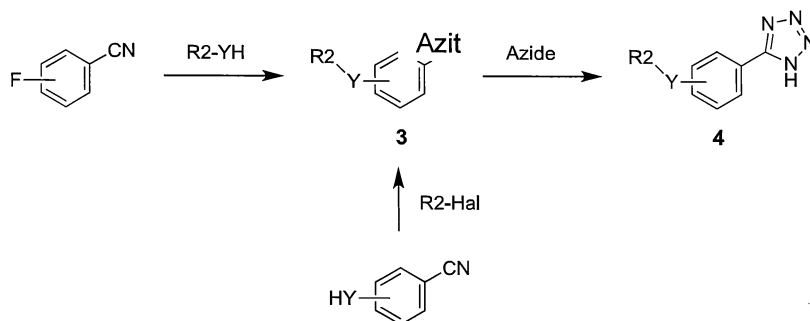
Các chất bảo vệ có công thức 1 có thể phản ứng với thionylchlorua trong dung môi khi có mặt bazơ phù hợp, ví dụ imidazol mà sau đó còn phản ứng với chất thử oxi hóa, chẳng hạn như periodat và thông thường khi có mặt xúc tác chẳng hạn như Ruteni halogenua để lại tạo ra tùy ý khối xây dựng dạng vòng có công thức 2 làm khối xây dựng không đối xứng khi nguyên liệu khởi đầu không đối xứng có công thức 1 đang được dùng.

Sơ đồ A



Như là khối xây dựng khác để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, chất được gọi là nitril 3 có thể thu được bằng cách cho các chất có sẵn trên thị trường có công thức R2-Hal phản ứng với benzonitril được thể thích hợp (Y = O) khi có mặt bazơ, ví dụ kali cacbonat trong dung môi, ví dụ DMF và nếu được yêu cầu ở nhiệt độ cao, ví dụ trên 100°C. Ngoài ra, các nitril 3 có thể thu được bằng cách cho các nitril được thể flo có sẵn trên thị trường phản ứng với các rượu được thể có sẵn trên thị trường, ví dụ phenol.

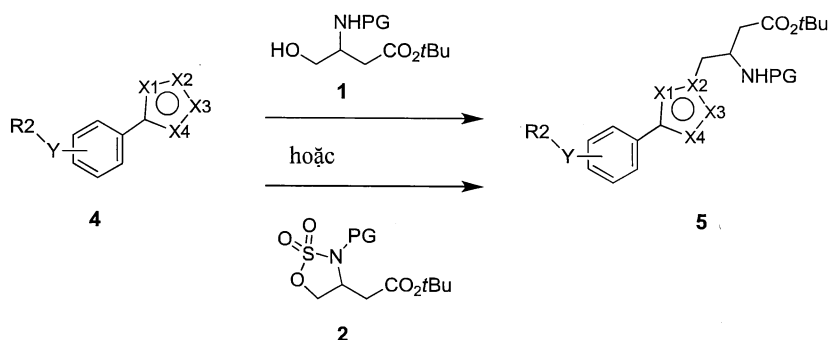
Sơ đồ B



Sau đó nitril 3 thông thường được phản ứng với azit, ví dụ azidotrimetylsilan và thông thường khi có mặt chất xúc tác chẳng hạn như dibutyl thiếc (IV) oxit để thu được tetrazol có công thức chung 4, (xem sơ đồ B) mà được phản ứng với chất ái điện tử (electrophil) thích hợp, thông thường với rượu được hoạt hóa có công thức chung 1, ví dụ được mesyl hóa hoặc tosyl hóa hoặc được hoạt hóa cách khác, ví dụ in-situ trong điều kiện Mitsunobu, hoặc mặt khác được phản ứng với khối xây dựng dạng vòng được hoạt hóa có công thức chung 2, để thu được hợp chất trung gian có công thức chung 5 (sơ đồ

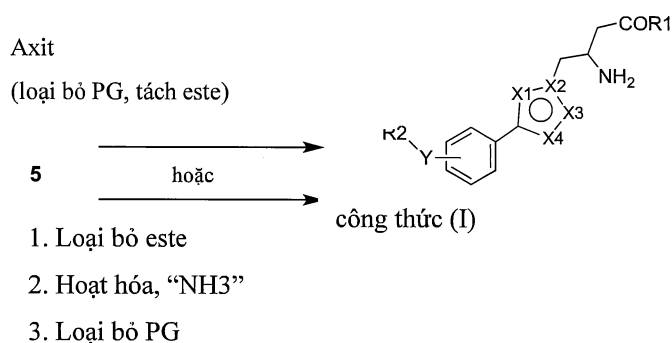
C). Ngoài “tBu”, gốc alkyl của nhóm Este trong các hợp chất 1, 2 và 5 có thể lựa chọn là Bn, Me, hoặc Et hoặc nhóm bảo vệ phù hợp khác.

Sơ đồ C



Sau đó, thông thường các hợp chất trung gian 5 phản ứng với axit hoặc bazơ, ví dụ axit clohydric hoặc TFA, hoặc ví dụ với piperidin dạng bazơ, thường trong dung môi, ví dụ dioxan hoặc diclometan, để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức (I), R₁=OH, theo sơ đồ D. Để thu được hợp chất có R₁ = NH₂, nhóm este trong công thức 5 có thể được tách để thu được axit, sau đó axit này được hoạt hóa và phản ứng với amoni hoặc đương lượng amoni. Bước xử lý tiếp theo bằng axit thu được amit R₁ = NH₂ theo công thức (I).

Sơ đồ D



Các con đường khác để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Tùy thuộc vào bản chất của các khối xây dựng hoặc chất mà được dùng làm nguyên liệu khởi đầu để tạo thành hợp chất theo sáng chế, có thể là cần thiết phải làm khác với trình tự phản ứng chung đã được đưa ra ở trên. Sự sai khác này được mô tả chi tiết trong phần sau đây được đặt tên Phần Thực nghiệm.

Phần Thực nghiệm

Các ký hiệu viết tắt:

2-MeTHF 2-metyltetrahydrofuran

Asp axit aspartic

aq chứa nước

Bn hoặc Bzl benzyl

Boc tert-butyloxycarbonyl

br rộng

nước muối dung dịch NaCl chứa nước bão hòa

d đỉnh đôi

dd đỉnh đôi của các đỉnh đôi

DCM diclometan

DIAD diisopropyl azodicarboxylat

DIPEA diisopropyletylamin

DME 1,2-dimetoxyetan

DMF N,N-dimetyl formamit

DMSO dimetylsulfoxit

EDC 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit

ESI ion hóa phun điện tử

EtOAc etyl axetat

EtOH etanol

eq đương lượng

Ex ví dụ

Fmoc floenylmetyloxycacbonyl
 Gln glutamin
 Glu axit glutamic
 h giờ
 HATU 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]-
 pyridinium 3-oxit hexaflophosphat
 HOBt hydroxybenzotriazol
 HPLC sắc ký lỏng hiệu năng cao
 iPrOH iso-propanol
 i. vac. trong chân không
 LC sắc ký lỏng
 m đỉnh đa / mili, tùy thuộc ngữ cảnh
 MeOH metanol
 mg miligam
 min phút
 MS khối phổ
 mL mililit
 mmol milimol
 m/z tỷ lệ khối lượng so với điện tích
 NMR cộng hưởng từ hạt nhân
 ppm phần triệu
 q đỉnh tứ
 quint đỉnh năm
 rt nhiệt độ phòng
 Rt thời gian lưu
 s đỉnh đôi
 t đỉnh ba
 TBAF tetrabutylamoni florua
 TBME tert-butylmetylete
 TBS tert-butyldimetylsilyl

tBu tert-butyl

TFA axit trifloaxetic

THF tetrahydrofuran

TLC sắc ký lớp mỏng

Tostosyl, p-toluolsulfonyl

UPLC sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Chi tiết phân tích

NMR: Các phép đo được tiến hành trên quang phổ kế Bruker Ultrashield™ 400 (400MHz), Bruker Ultrashield™ 600 (600MHz), 400MHz DRX Bruker CryoProbe (400MHz) hoặc 500MHz DRX Bruker CryoProbe (500MHz) sử dụng hoặc không sử dụng trimethylsilan làm tiêu chuẩn nội bộ. Độ dịch chuyển hóa học (các giá trị δ) ở đơn vị được thể hiện là sự giảm từ so với tetramethylsilan, mô hình tách quang phổ được thiết kế dạng đỉnh đơn (s), đỉnh đôi (d), đỉnh ba (t), đỉnh tứ (q), đỉnh năm (quint), đỉnh đa, tín hiệu không rõ hoặc trùng (m), tín hiệu rộng (br). Các dung môi được đơteri hóa được đưa vào trong ngoặc.

LC-MS:

Các điều kiện UPLC-MS a:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC với bộ dò Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8 μ m 2,1 $\times$ 50mm, nhiệt độ cột: 60°C.

Gradient: từ 5 đến 98% B trong 1,4min, A = nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B = axetonitril + axit formic 0,04%, tốc độ dòng: 1,0mL/min.

Các điều kiện UPLC-MS b:

Hệ thống: Waters Acquity UPLC với bộ dò Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8 μ m 2,1 $\times$ 50mm, nhiệt độ cột: 60°C.

Gradient: từ 5 đến 98% B trong 9,4min, A = nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B = axetonitril + axit formic 0,04%, tốc độ dòng: 1,0mL/min.

Các điều kiện HPLC c:

Hệ thống: Jasco LC-2000 Series với bộ dò MD-2015.

Cột: Chiracel OZ 5 μ m 5 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

85% heptan, 15% iPrOH + TFA 0,05%, tốc độ dòng: 1mL/min.

Các điều kiện HPLC d:

Hệ thống: Jasco LC-2000 Series với bộ dò MD-2015.

Cột: Chiralpak IC 5 μ m 5 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

60% heptan, 40% EtOH + TFA 0,1%, tốc độ dòng: 0,5mL/min.

Các điều kiện HPLC e:

Hệ thống: Jasco LC-2000 Series với bộ dò MD-2015.

Cột: Chiralpak IC 5 μ m 5 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

50% heptan, 50% EtOH + TFA 0,1%, tốc độ dòng: 0,5mL/min.

Các điều kiện HPLC f:

Hệ thống: Agilent 1200 Series với bộ dò DAD.

Cột: Chiralpak AD-H 5 μ m 4,6 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

60% heptan, 40% EtOH, tốc độ dòng: 0,7mL/min.

Các điều kiện HPLC g:

Hệ thống: Jasco LC-2000 Series với bộ dò MD-2015.

Cột: Chiralpak IC 5 μ m 5 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

85% heptan, 12% iPrOH, 3% EtOH + 0,1% TFA, tốc độ dòng: 0,5mL/min.

Các điều kiện HPLC h:

Hệ thống: Agilent 1100 Series có bộ dò DAD.

Cột: Chiralpak IC 5 μ m 5 $\times$ 250mm, nhiệt độ cột: rt.

80% heptan, 10% EtOH, 10% MeOH + 0,1% HNEt₂ + 0,1% TFA, tốc độ dòng: 1,0mL/min.

Các phương pháp điều chế:

Hệ thống sắc ký cột nhanh:

Hệ thống: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Cột: hộp RediSep Rf được đóng gói sẵn.

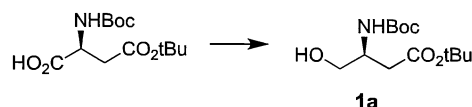
Thông thường các mẫu được hấp phụ trên Isolute.

Tất cả các chất thử, nguyên liệu khởi đầu và các chất trung gian được sử dụng trong các ví dụ này là có sẵn từ các nguồn thương mại hoặc dễ dàng điều chế bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Tổng hợp các khối xây dựng có nguồn gốc từ axit amin

Điều chế các rượu 1a-1d bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả bởi J. Martinez et al, Tetrahedron Letters 1991, 32, 923-926.

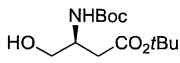
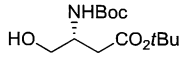
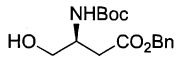
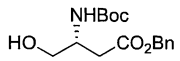
(S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat (1a)



Thêm liên tiếp N-metylmorpholin (10,1mL, 90,0mmol) và isobutyl cloformat (12,2mL, 91,0mmol) vào dung dịch lạnh Boc-L-Asp(OtBu)-OH (25,0g, 86,0mmol) trong DME (86mL) ở tốc độ sao cho giữ nhiệt độ dưới -10°C. Sau 30min, loại bỏ kết tủa N-metyl morpholin hydroclorua bằng cách lọc, rửa bằng DME (25mL) và gom dịch lọc và thuốc tẩy vào trong bình phản ứng trong bể chứa đá-muối. Thêm từ từ dung dịch NaBH₄ (4,14g, 108mmol) trong nước (30mL), sau đó duy trì nước (70mL) ở nhiệt độ từ -15°C đến -30°C. Lọc huyền phù và rửa kỹ bằng nước. Chiết dịch lọc bằng EtOAc (4×50mL) rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (heptan:EtOAc 1:0 đến 1:1) thu được hợp chất tiêu đề là lớp dầu mỏng từ từ hóa rắn.

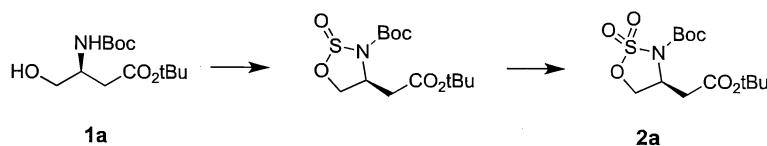
$M/z = 276,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,04\text{min}$ (các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 6,83\text{min}$ (các điều kiện HPLC g), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 5,22$ (s, br, 1H), 3,87-4,03 (m, 1H), 3,68 (d, 2H), 2,39-2,63 (m, 2H), 1,35-1,54 (m, 18 H) ppm.

Điều chế các rượu 1b-d tương tự với rượu 1a.

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
1a	 (S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat	Xem ở trên	Xem ở trên
1b	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat	Bắt đầu từ Boc-D-Asp(OtBu)-OH	$M/z = 276,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,11\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 8,67\text{min}$ (Các điều kiện HPLC g), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 5,27$ (s, br, 1H), 3,88-4,02 (m, 1H), 3,68 (d, 2H), 2,41-2,65 (m, 2H), 1,30-1,52 (m, 18H) ppm.
1c	 (S)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat	Bắt đầu từ Boc-L-Asp(OBzl)-OH; Lọc hỗn hợp phản ứng thu được sản phẩm rắn mà được rửa kỹ bằng nước và làm khô trong chân không	$M/z = 310,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,39\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 6,33\text{min}$ (Các điều kiện HPLC f), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4) $\delta = 7,24$ -7,43 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,99 (dd, 1H), 3,41-3,61 (m, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H) ppm.
1d	 (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat	Bắt đầu từ Boc-D-Asp(OBzl)-OH; Lọc hỗn hợp phản ứng thu được sản phẩm rắn mà được rửa kỹ bằng nước và làm khô trong chân không	$M/z = 310,4$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,33\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 8,46\text{min}$ (Các điều kiện HPLC f), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4) $\delta = 7,26$ -7,41 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H) ppm.

Điều chế sulfamidat 2a và 2b bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả bởi A. G. Jamieson et al, Journal of the American Chemical Society 2009, 131, 7917-7927.

(S)-tert-butyl 4-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (2a)

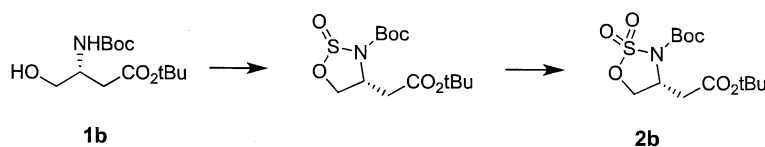


Bước 1: Làm lạnh dung dịch imidazol (16,0g, 235mmol) trong 2-MeTHF (150mL) đến -78°C tạo thành huyền phù không màu. Thêm từng giọt thionylclorua (4,29mL, 58,8mmol). Sau 10min, thêm từng giọt (S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat (1a, 6,0g, 19,6mmol) trong 2-MeTHF (30mL). Loại bỏ hệ thống làm lạnh và khuấy RM trong 2h ở rt, trước khi lọc qua nút lọc Celite™. Loại bỏ toàn bộ chất dễ bay hơi trong chân không và phân chia phần cặn giữa DCM (100mL) và nước (100mL). Chiết pha chứa nước bằng DCM (2×50mL) và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng HCl chứa nước (10%, 20mL) và nước muối (20mL), làm khô (MgSO_4) và cô đặc.

Bước 2: Hòa tan phần cặn trong MeCN (100mL), làm lạnh đến 0°C , và xử lý bằng các phần RuCl_3 monohydrat rắn (177mg, 0,784mmol) và NaIO_4 (6,29g, 29,4mmol), sau đó thêm từng giọt nước (50mL). Sau đó khuấy ở 0°C trong 2h, phân chia hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (100mL) và nước (20mL). Chiết pha chứa nước bằng EtOAc (2×50mL) và rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaHCO_3 bão hòa (50mL) và nước muối (50mL). Tiếp theo lọc pha hữu cơ màu xám qua nút lọc Celite™, Na_2SO_4 và silic oxit cho tới khi trong và không màu. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không thu được hợp chất tiêu đề 2a dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 4,77 (dd, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H) 4,53 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,48 (s, 9H) ppm.

(R)-tert-butyl 4-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (2b)

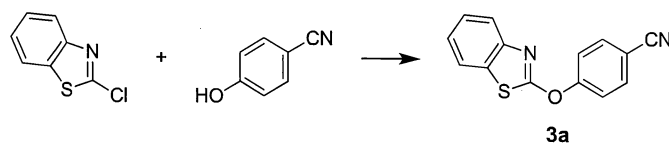


Điều chế sulfamidat 2b tương tự với 2a bắt đầu từ rượu 1b.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 4,78 (dd, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H) 4,52 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,48 (s, 9H) ppm.

Tổng hợp các chất trung gian nitril

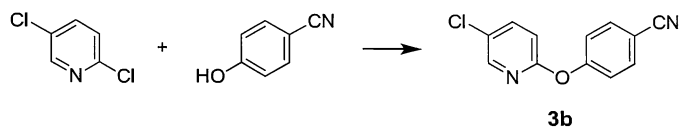
4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)benzonitril (3a)



Gia nhiệt huyền phù 4-hydroxybenzonitril (6,55g, 55,0mmol), 2-clobenzothiazol (6,51mL, 50,0mmol) và K_2CO_3 (7,60g, 55,0mmol) trong DMF (20mL) đến 120°C trong 18h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến rt, pha loãng bằng heptan:EtOAc (1:1, 300mL) và rửa bằng NaOH 0,2N (200mL), Na_2CO_3 bão hòa (50mL) và nước muối (50mL). Làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc thành dạng khô thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm thô này bằng cách kết tinh (heptan:EtOAc) để thu được ete 3a mong muốn dạng chất rắn màu be.

$\text{M/z} = 253,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Rt} = 1,13\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7,98-8,05 (m, 3H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H) ppm.

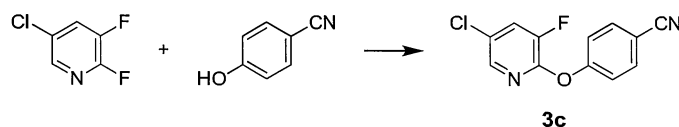
4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)benzonitril (3b)



Điều chế nitril 3b tương tự theo cách điều chế nitril 3a bắt đầu từ 2,5-diclopyridin và 4-hydroxybenzonitril và thu được sau khi nghiền nhỏ với MeOH dạng chất rắn không màu.

$M/z = 230,9$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,07\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,26$ (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 1H) ppm.

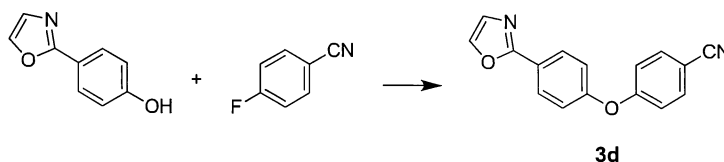
4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)benzonitril (3c)



Điều chế nitril 3c tương tự với điều chế nitril 3a bắt đầu từ 5-clo-2,3-diflopyridin và 4-hydroxybenzonitril ở nhiệt độ phản ứng 90°C . Thu được hợp chất tiêu đề dạng chất rắn không màu chứa khoảng 7% sản phẩm phụ mà được đưa vào bước tiếp theo và loại bỏ ở đó.

$M/z = 249,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,10\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,30$ (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,43 (d, 2H) ppm, ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) $\delta = -133,7$ (d, 1F) ppm.

4-(4-(oxazol-2-yl)phenoxy)benzonitril (3d)



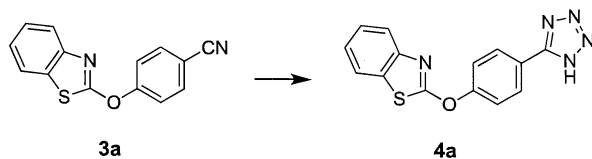
Gia nhiệt huyền phù 4-(oxazol-2-yl)phenol (200mg, 1,24mmol), 4-flobenzonitril (301mg, 2,48mmol) và K_2CO_3 (515mg, 3,72mmol) trong DMF (1,2mL) đến $100^\circ C$ trong 16h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN có tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được hợp chất tiêu đề 3d dạng bột không màu.

$M/z = 263,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,07\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,23$ (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H) ppm.

Tổng hợp các chất trung gian tetrazol

Thông thường các hợp chất theo sáng chế được tổng hợp qua các chất trung gian có công thức 4a – công thức 4o (cũng xem các sơ đồ phản ứng B và C). Theo đó, các hợp chất này thường biểu hiện ở dạng hỗn biến, ví dụ 1H-tetrazol-5-yl. Tương tự vậy, các danh pháp hóa học tương ứng của các chất trung gian này được đề xuất cho một dạng hỗn biến duy nhất. Tuy nhiên, chất hỗn biến này cũng có thể tồn tại trong dạng hỗn biến khác, ví dụ như chất hỗn biến 2H-tetrazol-5-yl. Do đó, dạng hỗn biến bất kỳ có thể bao gồm trong chất trung gian có công thức 4 (4a – 4o) thậm chí chỉ một dạng cụ thể được thể hiện.

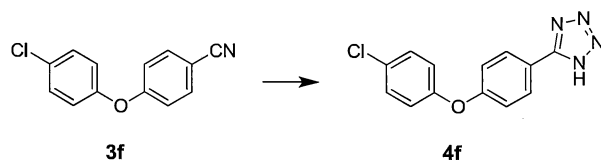
2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy)benzo[d]thiazol (4a)



Sục huyền phù của 4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)benzonitril (3a, 1,51g, 6,00mmol) và dibutyltin(IV) oxit (0,149g, 0,600mmol) trong toluene khô (9,0mL) bằng argon. Thêm azidotrimetylsilan (1,59mL, 12,0mmol) trước khi đậy kín và gia nhiệt lọ phản ứng đến 110°C trong 8h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến rt, xử lý bằng MeOH (5mL) và cô đặc trong chân không. Rửa bằng MeCN (50mL) và pentan (15mL) thu được tetrazol 4a mong muốn dạng chất rắn màu be.

$M/z = 296,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 0,91\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 16,6-17,3$ (s, br, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,70-7,76 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H) ppm.

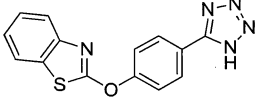
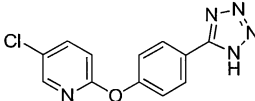
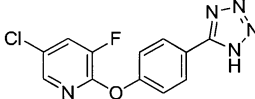
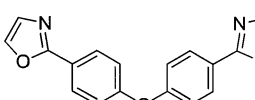
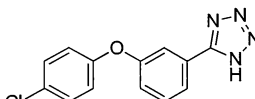
5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-1H-tetrazol (4f)

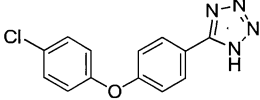
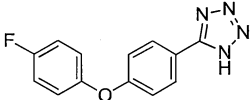
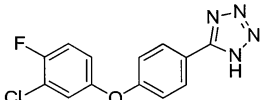
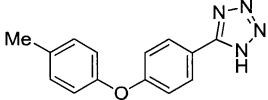
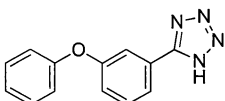


Sục huyền phù 4-(4-chlorophenoxy) benzonitril (3f, 1,43g, 6,23mmol) và dibutyltin(IV) oxit (0,155 g, 0,623mmol) trong toluen khô (9,0mL) bằng argon. Thêm azidotrimetylsilan (1,65mL, 12,5mmol) trước khi đậy kín và gia nhiệt lọ phản ứng đến 100°C trong 17h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến rt, xử lý bằng MeOH (6mL) và cô đặc trong chân không. Rửa bằng MeCN (15mL) và heptan (15mL) thu được tetrazol 4f mong muốn dạng chất rắn không màu.

$M/z = 273,0$ $[M+H]^+$, $R_t = 0,99\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 16,8$ (s, br, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H) ppm.

Các tetrazol khác, ví dụ tetrazol 4b-j được điều chế tương tự tetrazol 4a. Các thông số phản ứng và phân tích (đặc trưng của hợp chất) được đưa ra trong bảng sau.

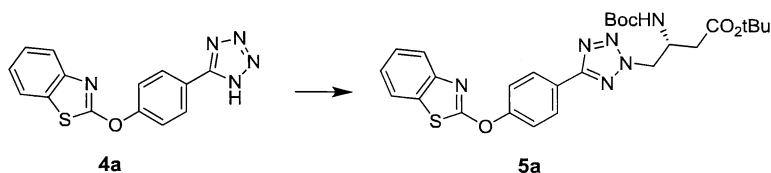
	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
4a	 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy)benzo[d]thiazol	Xem ở trên	Xem ở trên
4b	 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy)-5-clopyridin	100°C, 16h	M/z = 274,0 [M+H] ⁺ , Rt = 0,85min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 16,8 (s, br, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,22 (d, 1H) ppm.
4c	 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenoxy)-5-clo-3-flopyridin	100°C, 18h	M/z = 292,1 [M+H] ⁺ , Rt = 0,88min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 16,8 (s, br, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08-8,13 (m, 3H), 7,43 (d, 2H) ppm, ¹⁹ F NMR (376MHz, DMSO-d ₆) δ= -134,03 (s, 1F) ppm.
4d	 2-(4-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy)phenyl)oxazol	100°C, 18 h; sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1)	M/z = 306,1 [M+H] ⁺ , Rt = 0,87min (Các điều kiện UPLC-MS a).
4e	 5-(3-(4-clophenoxy)-phenyl)-1H-tetrazol	100°C, 18 h; sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1)	M/z = 273,0 [M+H] ⁺ , Rt = 0,99 min (Các điều kiện UPLC-MS a).

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
4f	 5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-1H-tetrazol	Xem ở trên	Xem ở trên
4g	 5-(4-(4-flophenoxy)-phenyl)-1H-tetrazol	100°C, 16 h	M/z = 257,1 [M+H] ⁺ , Rt = 0,92min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 16,9 (s, br, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 4H) ppm.
4h	 5-(4-(3-clo-4-flo-phenoxy)phenyl)-1H-tetrazol	90°C, 20h; sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1)	M/z = 291,0 [M+H] ⁺ , Rt = 0,99 min (Các điều kiện UPLC-MS a).
4i	 5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-1H-tetrazol	100°C, 18h	M/z = 253,1 [M+H] ⁺ , Rt = 1,00min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 16,75 (s, br, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 2,32 (s, 3H) ppm.
4j	 5-(3-phenoxyphenyl)-1H-tetrazol	100°C, 18 h; sắc ký cột nhanh trên silic oxit (heptan:EtOAc tỷ lệ từ 1:0 đến 1:1)	M/z = 239,1 [M+H] ⁺ , Rt = 0,90min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 16,95 (s, br, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 2H) ppm.

Tổng hợp các chất trung gian tetrazol được thể

Phương pháp A:

(R)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat (5a)

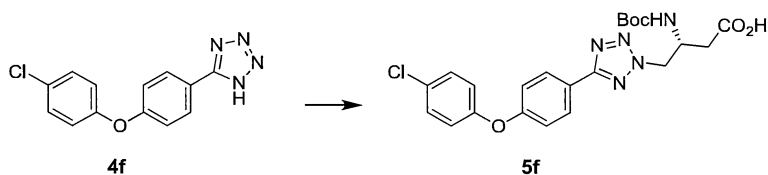


Làm lạnh dung dịch triphenylphosphin (3,67g, 14,0mmol) và DIAD (1,70mL, 8,75mmol) trong THF (10mL) đến 0°C trước khi chuyển từ từ vào huyền phù đã được khuấy của 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy)benzo[d]thiazol (4a, 2,07g, 7,00mmol) và (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat (1b, 2,12g, 7,70mmol) trong THF (10mL). Sau 1h ở rt, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được hợp chất tiêu đề 5a dạng dầu màu cam.

M/z = 553,3 [M+H]⁺, Rt = 6,28min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,41-2,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,25 (s, 9H) ppm.

Phương pháp B:

Axit (R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic (5f)



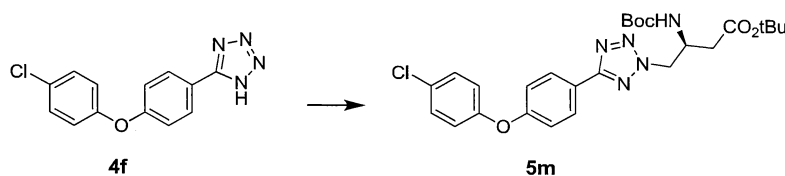
Làm lạnh dung dịch triphenylphosphin (5,77g, 22,0mmol) và DIAD (2,67mL, 13,8mmol) trong 2-MeTHF (20mL) đến 0°C trước khi chuyển từ từ vào huyền phù đã được khuấy của 5-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-tetrazol (4f, 3,00g, 11,0mmol) và (R)-

benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat (1d, 3,74 g, 12,1mmol) trong 2-MeTHF (20mL). Sau 30min ở rt, thêm NaOH 2N (45,8mL, 92mmol) và gia nhiệt huyền phù tạo thành đến 80°C trong 30min. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng heptan:EtOAc (1:1, 400mL) và chiết bằng NaOH 1N (9×100mL). Axit hóa cẩn thận phần chiết chứa nước gom được đến độ pH = 3 sử dụng HCl đặc và chiết bằng EtOAc (3×150mL). Làm khô các phần chiết chứa nước gom được qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách kết tinh (heptan:EtOAc) để thu được axit 5f mong muốn dạng chất rắn không màu.

M/z = 474,2 [M+H]⁺, Rt = 5,09min (Các điều kiện UPLC-MS b), Rt = 8,51 min (Các điều kiện HPLC c), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 12,4 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 1,24 (s, 9H) ppm.

Phương pháp C:

(S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5m)

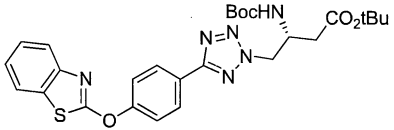
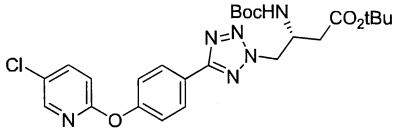
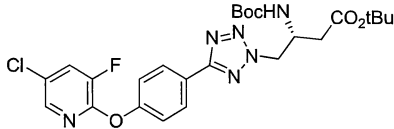
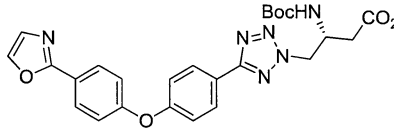


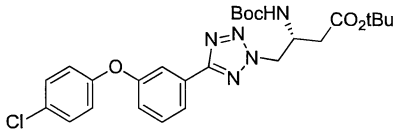
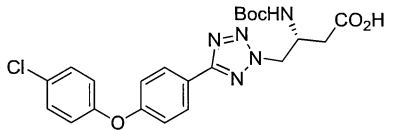
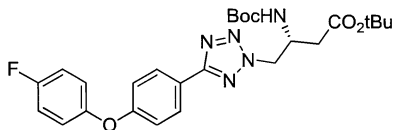
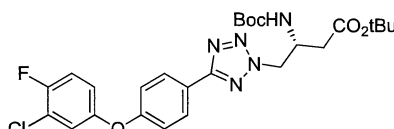
Xử lý dung dịch 5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-1H-tetrazol (4f, 200mg, 0,733mmol) và (S)-tert-butyl 4-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (2a, 330mg, 0,880mmol) trong DMF (5mL) bằng DIPEA (0,384mL, 2,20mmol) và khuấy ở rt trong 18h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phân cực bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được hợp chất tiêu đề 5m dạng bán rắn không màu.

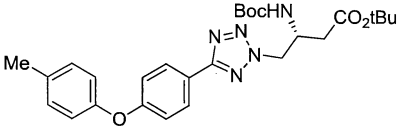
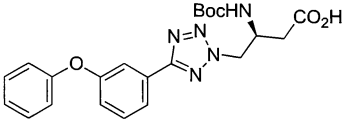
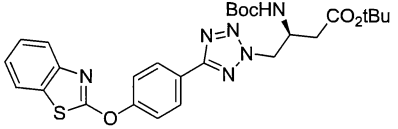
M/z = 530,2 [M+H]⁺, Rt = 6,69min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ= 8,13 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,89 (dd,

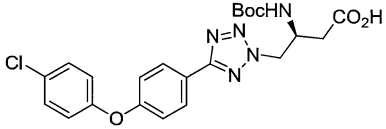
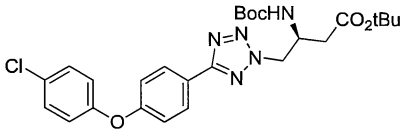
1H), 4,76 (dd, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,34 (s, 9H) ppm.

Các sản phẩm alkyl hóa 5b-1 được điều chế tương tự 5a, 5f hoặc 5m

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5a	 (R)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat	Phương pháp A, xem ở trên	Xem ở trên
5b	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-((5-clopyridin-2-yl)-oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 531,1 [M+H] ⁺ , Rt = 1,39min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5c	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 549,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,37min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5d	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-yl)phenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 563,4 [M+H] ⁺ , Rt = 1,34min (Các điều kiện UPLC-MS a).

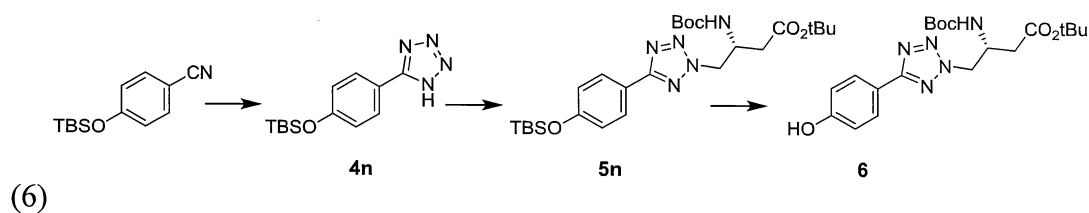
	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5e	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-(4-chlorophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 530,2 [M+H] ⁺ , Rt = 1,46min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5f	 (R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic acid	Phương pháp B, xem ở trên	Xem ở trên
5g	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 514,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,35min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5h	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(3-chloro-4-fluorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 548,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,44min (Các điều kiện UPLC-MS a).

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5i	 (R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp A	M/z = 510,2 [M+H] ⁺ , Rt = 1,43min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5j	 Axit (S)-3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-phenoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Phương pháp B, sử dụng rượu 1c; sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1)	M/z = 440,2 [M+H] ⁺ , Rt = 1,12min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5k	 (S)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat	Phương pháp A, sử dụng rượu 1c	M/z = 553,3 [M+H] ⁺ , Rt = 6,31min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (s, 9H) ppm.

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5l	 Axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Phương pháp B, sử dụng rượu 1c	M/z = 474,3 [M+H] ⁺ , Rt = 5,00min (Các điều kiện UPLC-MS b), Rt = 10,20min (Các điều kiện HPLC c), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 12,40 (s, br, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 1,25 (s, 9H) ppm.
5m	 (S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp C, xem ở trên	Xem ở trên

Tổng hợp các chất trung gian tetrazol được thể qua phenol 6 và 7

(R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat



Bước A: 5-(4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-1H-tetrazol (4n)

Điều chế tetrazol 4n tương tự với tetrazol 4a và thu được sau khi tái kết tinh từ heptan:EtOAc dạng bột không màu.

$M/z = 277,4$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,18\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 16,42$ (s, br, 1H), 7,71 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 0,73 (s, 9H), 0,00 (s, 6H) ppm.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5n)

Điều chế tetrazol 5n alkyl hóa tương tự với Phương pháp A.

$M/z = 534,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,58\text{ min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

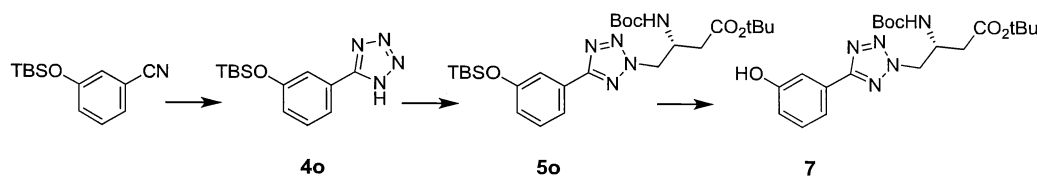
Bước C: (R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (6)

Làm lạnh dung dịch (R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5n, 2,14g, 4,00mmol) trong THF (10mL) đến 0°C , trước khi thêm từng giọt dung dịch TBAF trong THF (1N, 4,40mL, 4,40mmol). Sau khi để 1h ở nhiệt độ đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1%

trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được hợp chất tiêu đề 6 dạng bột không màu.

$M/z = 420,4$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,07\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,95$ (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,75 (dd, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 2,35-2,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,25 (s, 9H) ppm.

(R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (7)



Bước A: 5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-1H-tetrazol (4o)

Điều chế tetrazol 4o tương tự với tetrazol 4a và thu được sau khi sắc ký cột nhanh trên silic oxit (heptan:EtOAc tỷ lệ từ 1:0 đến 1:1) dạng bột không màu.

$M/z = 277,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,16\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7,65$ (d, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H) ppm, Tetrazol-NH không được phát hiện.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5o)

Điều chế tetrazol 5o alkyl hóa tương tự với Phương pháp A.

$M/z = 534,3$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,55\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

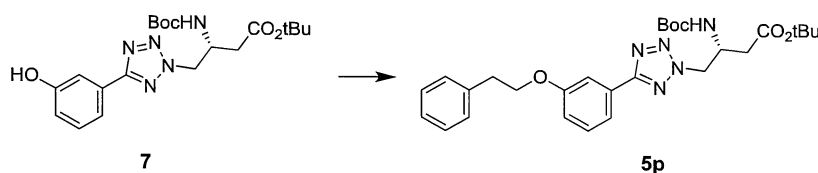
Bước C: (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (7)

Điều chế phenol 7 tương tự với phenol 6 và thu được dạng bột không màu.

$M/z = 420,2$ $[M+NH_4]^+$, $R_t = 1,07\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4) $\delta = 7,52\text{--}7,62$ (m, 2H), $7,28\text{--}7,36$ (dd, 1H), $6,90\text{--}6,95$ (dd, 1H), $4,90$ (dd, 1H), $4,75$ (dd, 1H), $4,42\text{--}4,56$ (m, 1H), $2,65$ (dd, 1H), $2,52$ (dd, 1H), $1,48$ (s, 9H), $1,34$ (s, 9H) ppm.

Phương pháp D:

(R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-phenetoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5p)

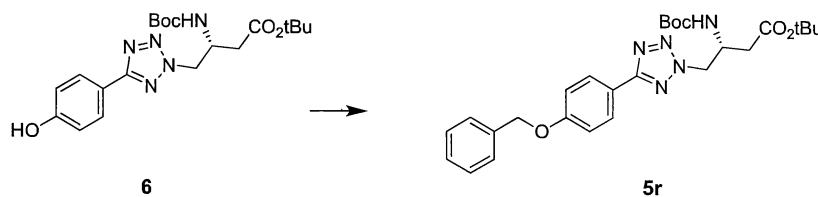


Xử lý dung dịch (R)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (7, 80mg, 0,191mmol), 2-phenylethanol (46 μL , 0,381mmol) và triphenylphosphin (150mg, 0,572mmol) trong 2-MeTHF (10mL) bằng DIAD (111 μL , 0,572mmol) và khuấy trong 4h ở rt. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được ete 5p dạng dầu nhớt không màu.

$M/z = 524,4$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,44\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

Phương pháp E:

(R)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat (5r)

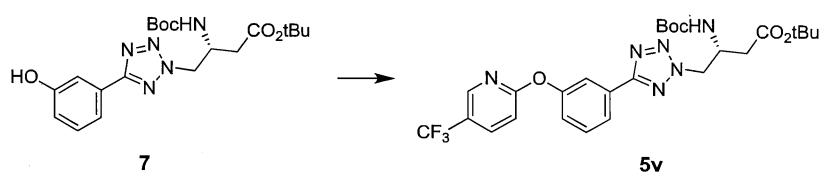


Khuấy huyền phù (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (6, 90mg, 0,215mmol), benzyl bromua (77 μ L, 0,644mmol) và K₂CO₃ (89mg, 0,644mmol) trong DMF (0,72mL) trong 5h ở 65°C. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phân cực bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được ete 5r dạng dầu nhớt màu vàng nhạt.

M/z = 510,2 [M+H]⁺, Rt = 1,35min (Các điều kiện UPLC-MS a).

Phương pháp F:

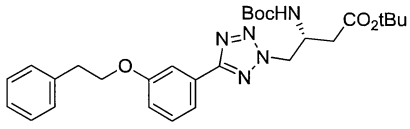
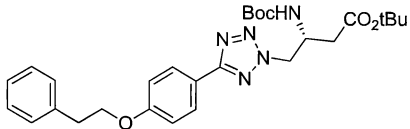
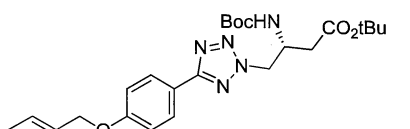
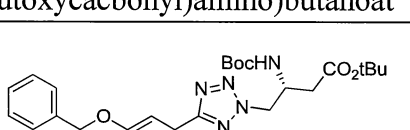
(R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(3-((5-(triflormetyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5v)

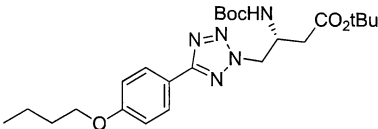
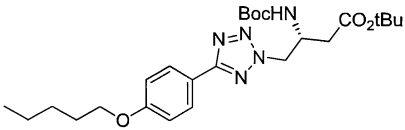
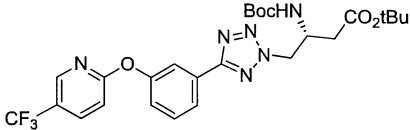
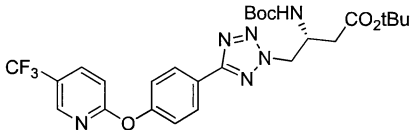


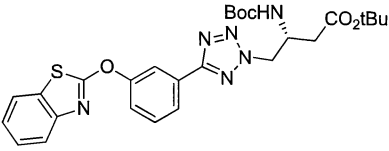
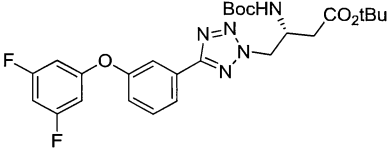
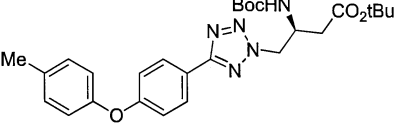
Khuấy huyền phù (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-hydroxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (7, 100mg, 0,238mmol), 2-flo-5-(triflormetyl)pyridin (88 μ L, 0,715mmol) và K₂CO₃ (99mg, 0,715mmol) trong DMF (0,8mL) trong 5h ở 65°C. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phân cực bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được ete 5v dạng dầu nhớt màu vàng nhạt.

M/z = 565,4 [M+H]⁺, Rt = 1,37min (Các điều kiện UPLC-MS a).

Điều chế các ete 5q-y tương tự với 5p, 5r hoặc 5v

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5p	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(3-phenetoxyphe-nyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp D, xem ở trên	Xem ở trên
5q	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-phenetoxyphe-nyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp D	M/z = 524,4 [M+H] ⁺ , Rt = 1,41min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5r	 (R)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat	Phương pháp E, xem ở trên	Xem ở trên
5s	 (R)-tert-butyl 4-(5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat	Phương pháp E	M/z = 510,2 [M+H] ⁺ , Rt = 1,37min (Các điều kiện UPLC-MS a).

	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5t	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-butoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp E, từ 6 và butylbromua	M/z = 476,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,39min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5u	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-(pentyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp E, từ 6 và pentylbromua sử dụng Cs ₂ CO ₃	M/z = 490,4 [M+H] ⁺ , Rt = 1,49min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5v	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(3-((5-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp F, xem ở trên	Xem ở trên
5w	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-((5-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp F, sử dụng 2-flu-5-(trifluoromethyl)-pyridin và Cs ₂ CO ₃ ở 80°C	M/z = 565,2 [M+H] ⁺ , Rt = 1,38min (Các điều kiện UPLC-MS a).

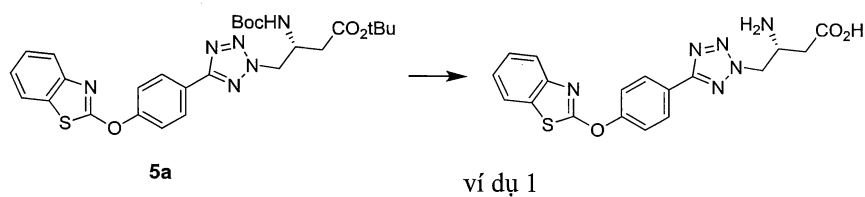
	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
5x	 (R)-tert-butyl 4-(5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat	Phương pháp F, 22h ở 80°C	M/z = 553,4 [M+H] ⁺ , Rt = 1,41min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5y	 (R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(3-(3,5-difluorophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp F, sử dụng 1,3,5-trifluorobenzen (8eq.), Cs ₂ CO ₃ 22h ở 70°C	M/z = 532,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,41min (Các điều kiện UPLC-MS a).
5z	 (S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat	Phương pháp C, 4h, rt	M/z = 510,3 [M+H] ⁺ , Rt = 1,42min (Các điều kiện UPLC-MS a), ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 8,02 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (s, 9H) ppm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Phương pháp G:

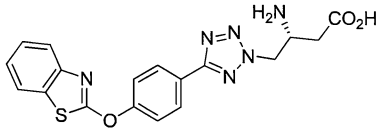
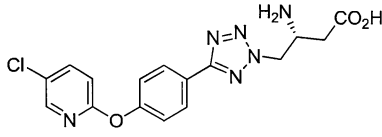
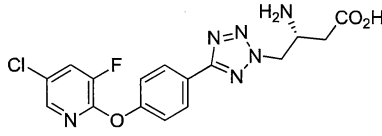
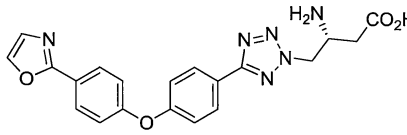
Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic

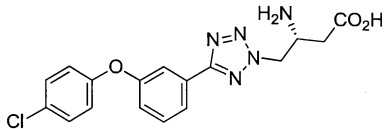
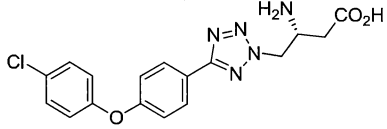
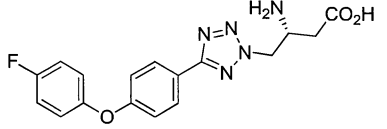
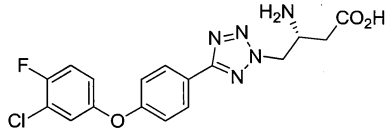


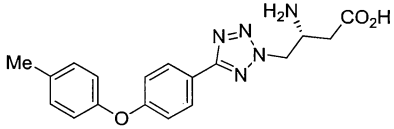
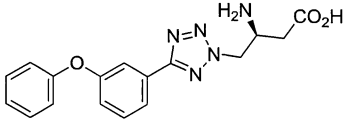
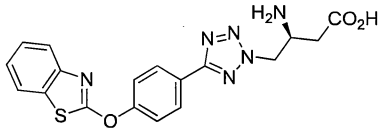
Gia nhiệt dung dịch (R)-tert-butyl 4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoat (5a, 414mg, 0,749mmol) trong HCl 4N trong dioxan (1,87mL, 7,49mmol) đến 40°C trong 3h. Lọc huyền phù tạo thành, và rửa sản phẩm thô bằng axeton thu được hydroclorua của sản phẩm mong muốn (Ví dụ 1) dạng chất rắn không màu.

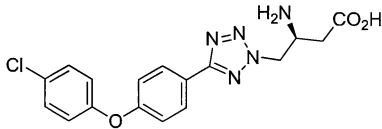
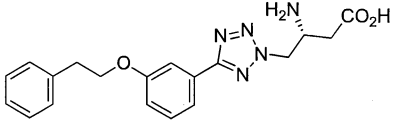
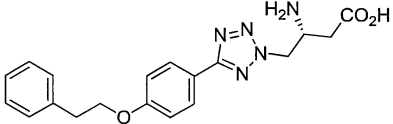
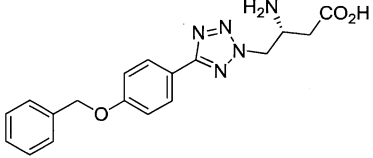
$M/z = 397,0 [M+H]^+$, $R_t = 2,61\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 8,80\text{min}$ (Các điều kiện HPLC e), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,31(\text{d}, 2\text{H})$, $7,83(\text{d}, 1\text{H})$, $7,68(\text{d}, 1\text{H})$, $7,60(\text{d}, 2\text{H})$, $7,45(\text{dd}, 1\text{H})$, $7,35(\text{dd}, 1\text{H})$, $5,16(\text{d}, 2\text{H})$, $4,29(\text{quint}, 1\text{H})$, $2,95(\text{d}, 1\text{H})$, $2,79(\text{dd}, 1\text{H})$ ppm.

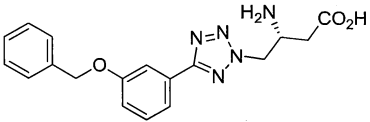
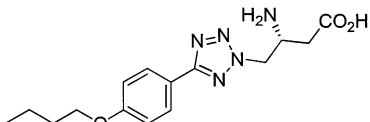
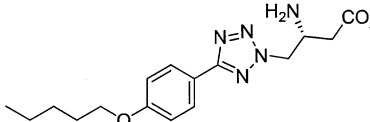
Ví dụ 2-23 được điều chế tương tự với Ví dụ 1 (Phương pháp G) và thu được ở dạng muối hydroclorua.

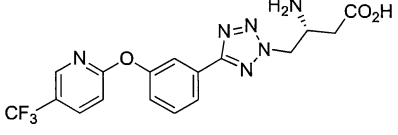
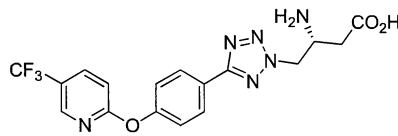
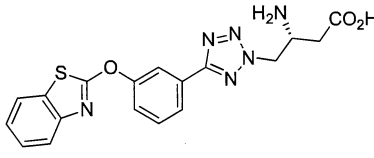
Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Xem ở trên	Xem ở trên
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic		$M/z = 375,0 [M+H]^+$, $R_t = 2,21\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,8$ (s, br, 1H), 8,44 (s, br, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,08 (d, 2H), 4,00-4,28 (m, 1H), 2,81 (d, 2H) ppm.
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1); Sau đó trao đổi muối TFA/HCl	$M/z = 393,2 [M+H]^+$, $R_t = 2,44\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,7$ (s, br, 1H), 8,5 (s, br, 3H), 8,29 (dd, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 5,09 (d, 2H), 4,09 (quint, 1H), 2,81 (d, 2H) ppm, $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6) $\delta = -134,00$ (d, 1F) ppm.
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-oxazol-2-yl)phenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic		$M/z = 407,3 [M+H]^+$, $R_t = 2,50\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,23$ (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 4H), 5,14 (d, 2H), 4,27 (quint, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H) ppm.

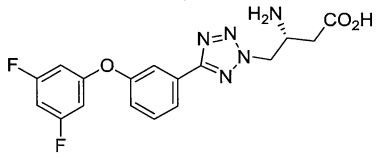
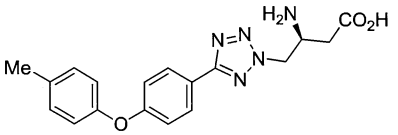
Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(4-clophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic		$M/z = 407,3 [M+H]^+$, $R_t = 2,50\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,23$ (d, 2H), $8,08$ (d, 2H), $8,03$ (s, 1H), $7,36$ (s, 1H), $7,19-7,25$ (m, 4H), $5,14$ (d, 2H), $4,27$ (quint, 1H), $2,95$ (dd, 1H), $2,78$ (dd, 1H) ppm.
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Từ axit cacboxylic 5f: rt, 4h	$M/z = 374,2 [M+H]^+$, $R_t = 2,87\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 8,84\text{min}$ (Các điều kiện HPLC d), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,16$ (d, 2H), $7,41$ (d, 2H), $7,14$ (d, 2H), $7,07$ (d, 2H), $5,13$ (d, 2H), $4,26$ (quint, 1H), $2,92$ (dd, 1H), $2,76$ (dd, 1H) ppm.
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	rt, 64h	$M/z = 358,2 [M+H]^+$, $R_t = 2,48\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,15$ (d, 2H), $7,10-7,20$ (m, 6H), $5,14$ (d, 2H), $4,28$ (quint, 1H), $2,95$ (dd, 1H), $2,78$ (d, 1H) ppm.
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(3-clo-4-flophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không	$M/z = 392,3 [M+H]^+$, $R_t = 3,02\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,20$ (d, 2H), $7,29-7,38$ (m, 1H), $7,24$ (d, 1H), $7,17$ (d, 2H), $7,04-7,11$ (m, 1H), $5,15$ (d, 2H), $4,22-4,33$ (m, 1H), $2,93$ (d, 1H), $2,81$ (d, 1H) ppm.

Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	rt, 64 h	M/z = 354,2 [M+H] ⁺ , Rt = 2,82min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,13 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,13 (d, 2H), 4,28 (quint, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H) ppm.
10	 Axit (S)-3-amino-4-(5-(3-phenoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Từ axit cacboxylic 5j: sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1); Sau đó trao đổi muối TFA/HCl	M/z = 340,2 [M+H] ⁺ , Rt = 2,43min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 7,91 (d, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 5,12 (d, 2H), 4,24 (quint, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,75 (d, 1H) ppm.
11	 Axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Rửa bằng dioxan, axeton và pentan	M/z = 397,2 [M+H] ⁺ , Rt = 2,66min (Các điều kiện UPLC-MS b), Rt = 17,45min (Các điều kiện HPLC e), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,34 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 5,19 (d, 2H), 4,29 (quint, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H) ppm.

Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phân ứng	Phân tích
12	 Axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Từ axit cacboxylic 5l: rt, 4h; hoặc từ este 5m: 40°C, 3h	M/z = 374,2 [M+H]⁺, Rt = 2,97min (Các điều kiện UPLC-MS b), Rt = 10,67min (Các điều kiện HPLC d), ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ= 8,16 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,13 (d, 2H), 4,20-4,31 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H) ppm.
13	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(3-phenetoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	M/z = 368,2 [M+H]⁺, Rt = 2,84min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ= 7,73 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,13 (d, 2H), 4,20-4,32 (m, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H) ppm.
14	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-phenetoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	M/z = 368,2 [M+H]⁺, Rt = 2,75min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ= 8,07 (d, 2H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 5,10 (d, 2H), 4,18-4,32 (m, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H) ppm.
15	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Rửa bằng dioxan	M/z = 354,2 [M+H]⁺, Rt = 2,51min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ= 8,09 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,10 (d, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H) ppm.

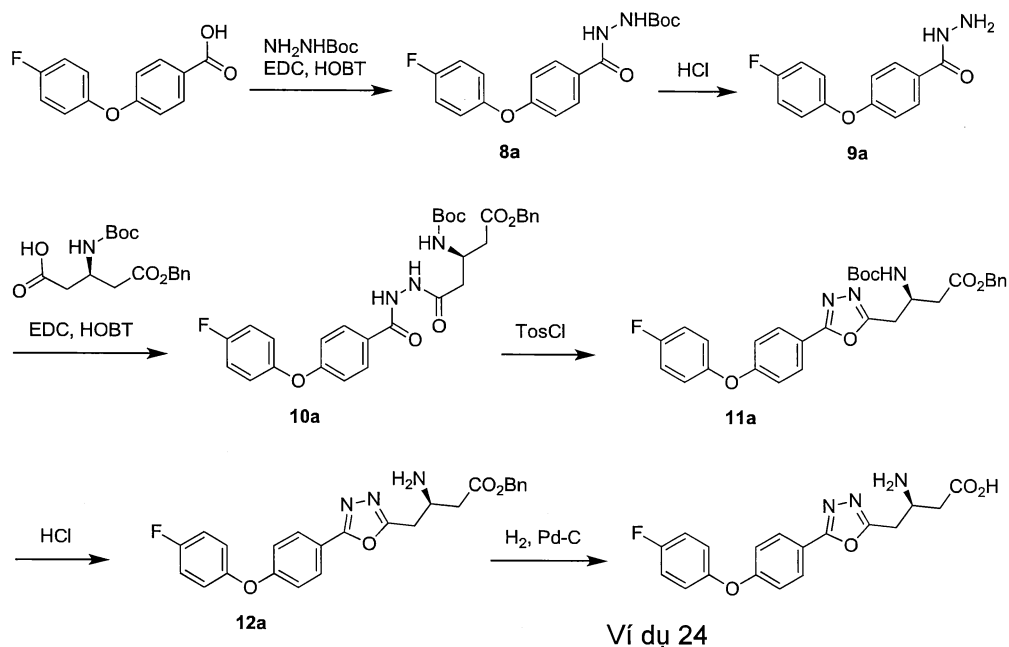
Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
16	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-ylbutanoic	Rửa bằng dioxan	$M/z = 354,3 [M+H]^+$, $R_t = 2,50\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 7,79\text{-}7,81$ (m, 1H), $7,77$ (d, 1H), $7,44\text{-}7,52$ (m, 3 H), $7,38\text{-}7,43$ (m, 2H), $7,31\text{-}7,36$ (m, 1H), $7,20$ (dd, 1H), $5,20$ (s, 2H), $5,16$ (d, 2H), $4,24\text{-}4,32$ (m, 1H), $2,96$ (dd, 1H), $2,78$ (dd, 1H) ppm.
17	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	$M/z = 320,2 [M+H]^+$, $R_t = 2,43\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,07$ (d, 2H), $7,06$ (d, 2H), $5,10$ (d, 2H), $4,20\text{-}4,30$ (m, 1H), $4,06$ (t, 2H), $2,91$ (dd, 1H), $2,75$ (dd, 1H), $1,75\text{-}1,85$ (m, 2H), $1,48\text{-}1,60$ (m, 2H), $1,01$ (t, 3H) ppm.
18	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1); Sau đó trao đổi muối TFA/HCl	$M/z = 334,2 [M+H]^+$, $R_t = 2,99\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,6$ (s, br, 3H), $8,00$ (d, 2H), $7,12$ (d, 2H), $5,04$ (d, 2H), $4,02\text{-}4,12$ (m, 3H), $2,79$ (d, 2H), $1,70\text{-}1,80$ (m, 2H), $1,29\text{-}1,49$ (m, 4H), $0,91$ (t, 3H) ppm.

Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
19	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	M/z = 409,3 [M+H] ⁺ , Rt = 2,50min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,44 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,14 (d, 2H), 4,23-4,29 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H) ppm.
20	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1); Sau đó trao đổi muối TFA/HCl	M/z = 409,1 [M+H] ⁺ , Rt = 2,59min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,14 (dd, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H) ppm.
21	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	M/z = 397,2 [M+H] ⁺ , Rt = 2,62min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,15-8,23 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H) ppm.

Ví dụ	Cấu trúc và Danh pháp	Thông số phản ứng	Phân tích
22	 Axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-diflophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Làm bay hơi thành dạng khô, sau đó nghiền nhỏ với axeton và heptan	M/z = 376,3 [M+H] ⁺ , Rt = 2,69min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,05 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,76 (tt, 1H), 6,65 (dd, 2H), 5,15 (d, 2H), 4,23-4,33 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H) ppm.
23	 Axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic	Rửa bằng dioxan, axeton và pentan	M/z = 354,2 [M+H] ⁺ , Rt = 2,74min (Các điều kiện UPLC-MS b), ¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ= 8,13 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,14 (d, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 24

Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic



Ví dụ 24

Bước A: tert-butyl 2-(4-(4-flophenoxy)benzoyl)hydrazincacboxylat (8a)

Hòa tan axit 4-(4-flophenoxy)benzoic (5,5g, 23,69mmol), tert-butyl hydrazincacboxylat (3,13g, 23,7mmol), HOBT (5,44g, 35,5mmol), Et_3N (4,92mL, 35,5mmol) và EDC $\times$ HCl (6,81g, 35,5mmol) trong DCM (90mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng màu nâu trong 5h ở rt. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phân chia giữa nước (15mL) và DCM (35mL). Chiết lớp chứa nước bằng DCM (2 $\times$ 30mL) và làm khô các lớp hữu cơ gom được qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (0-100% EtOAc trong xyclohexan). Nghiền nhỏ sản phẩm tinh chế với diethylene và thu được dạng chất rắn không màu.

$M/z = 345,2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, $R_t = 1,03$ min (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,13$ (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Bước B: 4-(4-flophenoxy)benzohydrazit (9a)

Thêm HCl trong dioxan (4N, 30,3mL, 121mmol) vào tert-butyl 2-(4-(4-flophenoxy)benzoyl)hydrazinacboxylat (8a, 2,80g, 8,08mmol) và khuấy trong 1,5h ở rt. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong chân không và nghiền nhỏ phần cặn bằng TBME để thu được chất rắn màu vàng nhạt.

M/z = 247,1 $[M+H]^+$, Rt = 0,78min (Các điều kiện UPLC-MS a), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,55 (br s, 1H), 10,43 (br s, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,07 (d, 2H) ppm.

Bước C: (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(2-(4-(4-flophenoxy)benzoyl) hydrazinyl)-5-oxopentanoat (10a)

Hòa tan 4-(4-flophenoxy)benzohydrazit (9a, 1,51g, 4,74mmol), axit (R)-5-(benzyloxy)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoic (1,6g, 4,74mmol), HOBt (0,944g, 6,17mmol), Et₃N (1,32mL, 9,49mmol) và EDC×HCl (1,36g, 7,11mmol) trong DCM (18mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng màu nâu trong 16h ở rt. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (15mL) và chiết lớp chứa nước bằng DCM (2×30mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom được qua Na₂SO₄ và làm bay hơi trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (0-70% EtOAc trong xyclohexan) để thu được chất rắn không màu.

M/z = 566,2 $[M+H]^+$, Rt = 1,16min (Các điều kiện UPLC-MS a), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10,27 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 5,08 (d, 2H), 4,21 (br m, 1H), 2,70-2,75 (dd, 1H), 2,37-2,55 (m, 3H), 1,38 (s, 9H) ppm.

Bước D: (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl) amino)-4-(5-(4-(4-flophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (11a)

Hòa tan (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(2-(4-(4-flophenoxy)benzoyl) hydrazinyl)-5-oxopentanoat (10a, 2,10g, 3,71mmol) và TosCl (0,779g, 4,08mmol) trong DCM (35mL), sau đó thêm Et₃N (0,772mL, 5,57mmol) trong

2min. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16h ở rt. Sau đó làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (0-50% EtOAc trong xyclohexan) để thu được 11a dạng bột không màu.

$M/z = 548,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,33\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,94$ (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,28 (br m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,28 (s, 9H) ppm.

Bước E: (R)-benzyl 3-amino-4-(5-(4-(4-flo-phenoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (12a)

Hòa tan (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl) amino)-4-(5-(4-(4-flophenoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (11a, 1,50g, 2,74mmol) trong HCl 4N trong dioxan (13,7mL, 54,8mmol) và khuấy trong 1,5h ở rt. Sau đó làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với diethylene thu được hợp chất tiêu đề 12a dạng chất rắn không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$M/z = 448,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,95\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,43$ (br s, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 2H), 5,12 (s, 2 H), 4,00 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 3,40 (d, 1H), 2,96 (d, 1H) ppm.

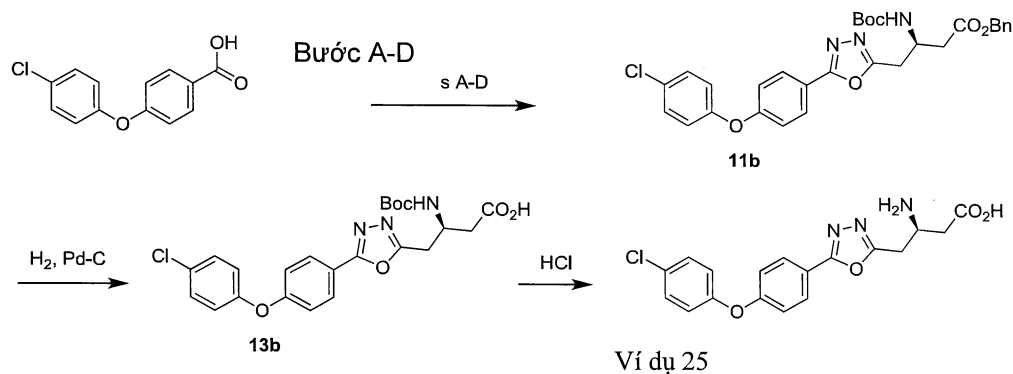
Bước F: Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic (Ví dụ 24)

Hòa tan (R)-benzyl 3-amino-4-(5-(4-(4-flo-phenoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (12a, 200mg, 0,447mmol) trong metanol (5mL) và thêm vào bình phản ứng chứa Pd/C 10% (47,6mg, 0,045mmol) trong argon. Loại bỏ khí khỏi hỗn hợp và sục ba lần bằng hydro. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí hydro trong 3h ở rt. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút lọc xelit và làm bay hơi trong áp suất giảm. Không cần tinh chế thêm.

$M/z = 358,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,71\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,00$ (d, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,03-7,26 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,79 (d, 2H) ppm.

Ví dụ 25

Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic



Bước A-D: (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl) amino)-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (11b)

Tổng hợp hợp chất này theo các bước tương tự với hợp chất 11a bắt đầu từ axit 4-(4-clophenoxy)benzoic có sẵn trên thị trường.

$M/z = 564,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,39\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7,96$ (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,15-7,20 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 4,28 (br m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,7 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,28 (s, 9H) ppm.

Bước E: Axit (R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic (13b)

Hòa tan (R)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl) amino)-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoat (11b, 420mg, 0,745mmol) trong metanol (8mL) và thêm vào bình phản ứng chứa Pd/C 10% (79,0mg, 0,074mmol) trong argon. Khử khí hỗn hợp và sục bằng hydro ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí hydro trong 3h ở rt. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút lọc xelit và làm bay hơi trong áp suất giảm. Sử dụng sản phẩm 13b trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$M/z = 474,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,13\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,29$ (s, br, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 4,21 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,54-2,57 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) ppm.

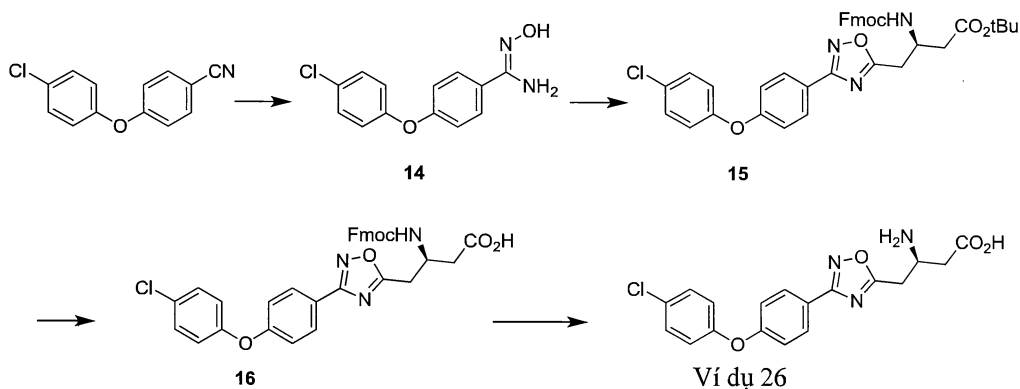
Bước F: Axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic (Ví dụ 25)

Tổng hợp hợp chất này tương tự với 12a đến 13b. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit (metanol:EtOAc tỷ lệ từ 0:1 đến 2:1) và thu được ví dụ 25 dạng muối lưỡng tính.

$M/z = 374,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 0,78\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,01$ (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,17-7,22 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (d, 2H) ppm.

Ví dụ 26

Axit (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic



Bước A: 4-(4-clophenoxy)-N'-hydroxybenzimidamit (14)

Xử lý dung dịch 4-(4-clophenoxy)benzonitril (1,00g, 4,35mmol) trong EtOH (15mL) bằng hydroxylamin (50% trong nước, 1,03mL, 17,4mmol) và gia nhiệt để hồi lưu trong 1h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tái kết tinh phần cặn từ EtOH hồi lưu để thu được sản phẩm 14 mong muốn dạng chất rắn không màu.

$M/z = 263,3$ $[M+H]^+$, $R_t = 0,82\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,60$ (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 5,80 (s, 2H) ppm.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((((9H-fluoren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoat (15)

Khuấy huyền phù Fmoc-beta-Glu(OtBu)-OH (250mg, 0,588mmol), HATU (246mg, 0,646mmol) và DIPEA (0,205mL, 1,18mmol) trong 2-MeTHF (5mL) ở rt trong 1h. Thêm 4-(4-clophenoxy)-N'-hydroxybenzimidamit (14, 170mg, 0,646mmol), và đậy kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 90°C trong 17h. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được oxadiazol 15 dạng dầu nhớt màu vàng nhạt.

$M/z = 652,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,56\text{ min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

Bước C: Axit (R)-3-((((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic (16)

Xử lý dung dịch (R)-tert-butyl 3-((((9H-fluoren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoat (15, 233mg, 0,339mmol) trong DCM (6mL) bằng TFA (4mL) và để ở rt trong 1h. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được axit 16 dạng bột màu vàng.

$M/z = 596,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,36\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

Bước D: Axit (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic (Ví dụ 26)

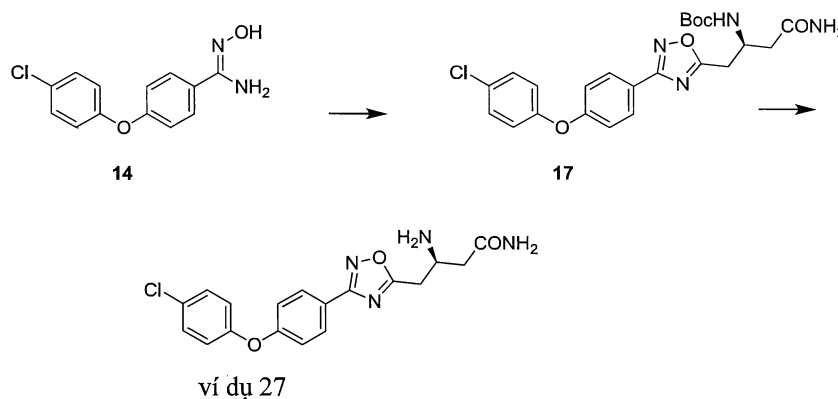
Xử lý dung dịch axit (R)-3-((((9H-fluoren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic (16, 205mg, 0,344mmol) trong DCM (10mL) bằng piperidin (0,511mL, 5,16mmol) và khuấy ở rt trong 3h. Loại bỏ toàn

bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (890mg/L amoni cacbonat trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) để thu được sản phẩm mong muốn (Ví dụ 26) dạng ion lưỡng tính không màu.

$M/z = 374,0$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,14\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,03$ (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,26 (dd, 1H) ppm.

Ví dụ 27

(R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamit



Bước A: (R)-tert-butyl (4-amino-1-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-oxobutan-2-yl)carbamate (17)

Tổng hợp hợp chất này tương tự với hợp chất 15 từ hợp chất 14 và Boc-beta-Gln-OH có sẵn trên thị trường.

$M/z = 473,0$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,17\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

Bước B: (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamit (Ví dụ 27)

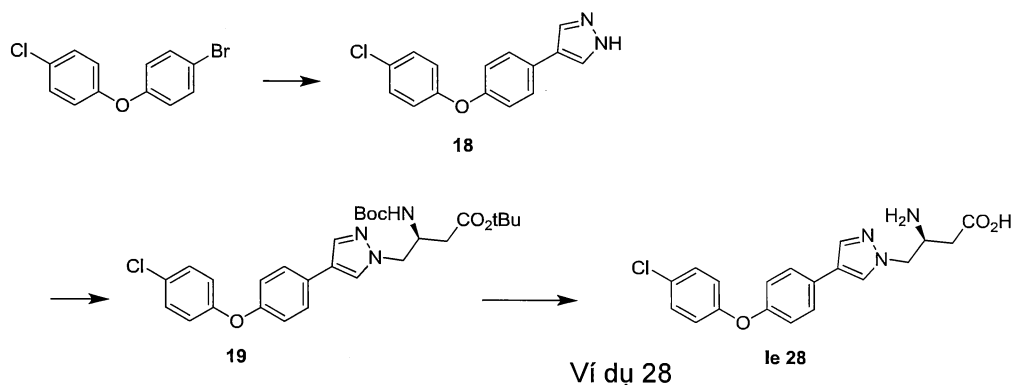
Khuấy dung dịch (R)-tert-butyl (4-amino-1-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-oxobutan-2-yl)carbamate (17, 91,8mg, 0,194mmol) trong DCM (6mL) và TFA

(4mL) trong 1h ở rt. Loại bỏ toàn bộ các chất dễ bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1). Xử lý sản phẩm chứa các phần bằng HCl 0,1N (4mL) và cô đặc trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn với axeton (2mL) và heptan (2mL) và thu bằng cách lọc thu được hydroclorua của Ví dụ 27 dạng bột không màu.

$M/z = 373,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 2,68\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,22$ (s, br, 3H), 8,05 (d, 2H), 7,69 (s, br, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,22 (s, br, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,40 (d, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 28

Axit (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic



Bước B: 4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazole (18)

Gia nhiệt huyền phù của 1-bromo-4-(4-clophenoxy)benzen (170mg, 0,600mmol), pinacol este của axit 4-pyrazoleboronic (140mg, 0,719mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (42,1mg, 0,060mmol) và K_2CO_3 chứa nước (2N, 0,749mL, 1,50mmol) trong n-propanol (5mL) trong máy vi sóng đến 100°C trong 90min. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (30mL) và rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (15mL), nước (15mL) và nước muối (20mL). Làm khô pha hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 4:6) thu được pyrazol 18 dạng chất rắn không màu.

$M/z = 271,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,10\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4) $\delta = 7,94$ (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,00 (d, 2H) ppm.

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoat (19)

Làm lạnh dung dịch 4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol (18, 200mg, 0,739mmol) trong 2-MeTHF (2,4mL) đến -78°C . Thêm natri hydrit rắn (60% trong dầu khoáng, 35,5mg, 0,813mmol), sau đó là 2a (305mg, 0,813mmol) trong 2-MeTHF (1mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến rt trong 1h. Tách hỗn hợp phản ứng giữa HCl 0,1N (20mL) và EtOAc (30mL). Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (3×30mL) và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) thu được hợp chất tiêu đề 19 dạng chất rắn màu vàng có độ tinh khiết vừa đủ (khoảng 70%) cho bước tiếp theo.

$M/z = +529,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 1,45\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS a).

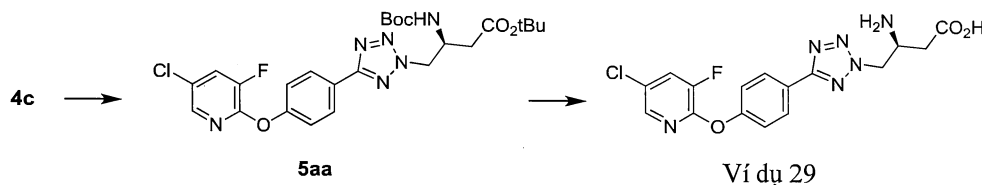
Bước D: Axit (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic (Ví dụ 28)

Khử bảo vệ chất trung gian 19 tương tự với Phương pháp G. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit RP18 (TFA 0,1% trong nước:MeCN tỷ lệ từ 9:1 đến 0:1) thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được tạo huyền phù trong lượng tối thiểu axeton và xử lý bằng HCl trong Et_2O (2N, 1mL, 2mmol). Thu hydroclorua của Ví dụ 28 bằng cách lọc và thu được hợp chất ở dạng bột màu vàng nhạt.

$M/z = 372,2$ $[M+H]^+$, $R_t = 3,08\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD-d_4) $\delta = 8,02$ (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,45-4,60 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H) ppm.

Ví dụ 29

Axit (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic



Bước A: (S)-tert-butyl 3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoat (5aa)

Điều chế chất trung gian 5aa từ tetrazol 4c tương tự với Phương pháp C, và thu được hợp chất ở dạng bột không màu.

$M/z = 549,3$ $[M+H]^+$, $R_t = 6,26\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,28$ (dd, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,09 (s, br, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,85 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (s, 9H) ppm, ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) $\delta = -134,0$ (d, 1F) ppm.

Bước B: Axit (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic (Ví dụ 29)

Khử bảo vệ chất trung gian 5aa tương tự với Phương pháp G thu được hydroclorua của Ví dụ 29 ở dạng bột không màu.

$M/z = 393,1$ $[M+H]^+$, $R_t = 2,47\text{min}$ (Các điều kiện UPLC-MS b), $R_t = 14,85\text{min}$ (Các điều kiện HPLC h), ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8,24$ (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 5,17 (d, 2H), 4,25-4,34 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H) ppm, ^{19}F NMR (376MHz, MeOD- d_4) $\delta = -135,7$ (d, 1F) ppm.

Phản sinh học

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, biểu hiện các đặc tính dược lý có giá trị, ví dụ các đặc tính nhạy cảm với LTA4H, ví dụ như được chỉ ra ở các thử nghiệm được đưa ra trong phần tiếp theo và do đó được chỉ định để điều trị bệnh liên quan đến LTA4H.

a) Thử nghiệm enzym LTA4H của người:

Leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H) xúc tác thủy phân vinylog của epoxit, leukotrien A4 (LTA4) thành chất dẫn truyền sinh học gây tiền viêm LTB4. LTA4H cũng có thể xúc tác thủy phân các cơ chất dipeptit và tripeptit, cũng như các chất dẫn xuất 7-amino-4-methylcoumarin (AMC) tạo màu của các axit amin. Hợp chất dẫn xuất AMC của Arginin (Arg-AMC) có thể được sử dụng làm cơ chất thay thế cho LTA4H và cho phép đo hoạt tính enzym và các giá trị IC_{50} của hợp chất bằng cách theo dõi cường độ huỳnh quang vào lúc giải phóng AMC.

Đối với thử nghiệm hợp chất, các hợp chất được phân phối ở dạng dung dịch gốc 10mM trong 90% DMSO (10% nước) trong các ống chứa chất nền. Từ đó, dãy pha loãng tỷ lệ 1:5 được điều chế với nồng độ ban đầu là 10mM giảm xuống $0,64\mu M$. Đối với thử nghiệm enzym, $0,5\mu L$ dung dịch hợp chất được chuyển vào từng giếng và thêm $24,5\mu L$ chất đệm thử nghiệm (50mM chất đệm Tris, pH 7,5, 150mM NaCl, 10mM $CaCl_2$) vào giếng này sau đó thêm $25\mu L$ dung dịch enzym (36nM LTA4H của người trong chất đệm thử nghiệm). Ủ hỗn hợp hợp chất enzym ở nhiệt độ phòng trong 15 phút trước khi thêm $50\mu L$ dung dịch cơ chất.

Nồng độ cơ chất cuối cùng là $600\mu M$, là khoảng giá trị K_M của Arg-AMC, được chọn ở nồng độ enzym cuối cùng là 9nM. Sau đó thêm cơ chất, đặt trực tiếp đĩa trong máy đọc huỳnh quang và đo huỳnh quang 10 phút một lần trong 60 phút sử dụng bộ lọc cài đặt $\lambda_{\text{kích thích}} = 380nm$ và $\lambda_{\text{phát xạ}} = 460nm$. AMC ở các nồng độ khác nhau ($0,00128 - 100\mu M$) trong chất đệm thử nghiệm được sử dụng làm đường cong tiêu chuẩn. Các dữ liệu thô được biến đổi thành tốc độ (số mol/phút) sử dụng đường cong AMC hiệu chuẩn

được đo từ tiêu chuẩn AMC. Phân tích các dữ liệu trong GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) sử dụng đường hồi quy không tuyến tính để xác định giá trị IC_{50} của các chất ức chế LTA4H.

Do thiết lập thử nghiệm, hiệu lực được phát hiện tối đa của các hợp chất là khoảng 2-3nM. Do đó, các hợp chất có hiệu lực mà về mặt lý thuyết có thể tạo thành giá trị IC_{50} thấp hơn 2nM được đưa ra là 2nM (= giảm sự ngất thử nghiệm). Hiệu lực của các hợp chất được thử nghiệm được thể hiện ở trong bảng 1 (các giá trị trung bình của ít nhất 3 phép đo được đưa ra).

b) Thử nghiệm máu toàn phần của người:

Các hợp chất được thử nghiệm bằng thử nghiệm máu toàn phần của người (hWB) để kiểm tra khả năng ức chế sinh tổng hợp của LTB₄ trong hệ tế bào của người. Cuối cùng, thu máu tươi trong ống lấy mẫu heparin hóa bằng tĩnh mạch từ các tình nguyện viên. Máu được pha loãng với môi trường RPMI (Roswell Park Memorial Institute) theo tỷ lệ 1:3 và phân phân ước 200 μ L được chuyển vào đĩa nuôi cấy tế bào đáy tròn 96 giếng. Đối với thử nghiệm hợp chất, các hợp chất được phân phối ở 10mM dung dịch gốc trong DMSO 90% trong ống nghiệm chứa cơ chất. Từ đó, chuẩn bị dịch pha loãng liên tục bốn lần với nồng độ ban đầu là 250 μ M xuống đến 2,45 μ M. Thêm 4 μ L chất dẫn thuốc hoặc dịch pha loãng hợp chất vào 200 μ L máu và ủ trong 15 phút ở 37°C bằng tủ ấm ẩm. Sau đó, khuấy máu với 10 μ g/ml thể mang ion canxi A23187 (Sigma) hoặc DMSO thể tích tương đương (đối chứng) và ủ thêm 15 phút ở 37°C bằng tủ ấm ẩm. Kết thúc quá trình ủ bằng cách ly tâm ở 300g trong 10 phút ở 22°C. Thu dịch nổi huyết tương và chuyển vào đĩa 96 giếng để xác định eicosanoit bằng ELISA (thiết kế thử nghiệm) theo phương thức của nhà sản xuất sau khi pha loãng tỷ lệ 1:20 trong chất đệm thử nghiệm. Phân tích các dữ liệu bằng GraphPad Prism (hãng phần mềm GraphPad) sử dụng hồi quy không tuyến tính để xác định các giá trị IC_{50} của chất ức chế LTA4H. Hiệu lực của các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ số	IC ₅₀ ArgAMC (nM)	IC ₅₀ hWB (nM)
1	2	227
2	3	252
3	3	166
4	3	141
5	3	396
6	2	63
7	3	122
8	3	282
9	2	402
10	4	214
11	2	156
12	3	119
13	2	86
14	3	78
15	2	81
16	3	165
17	4	183
18	4	156
19	3	273
20	5	270
21	5	209
22	8	294
23	2	173
24	3	282
25	3	382
26	3	126
27	10	218
28	3	728
29	2	167

c) Thử nghiệm PD ở chuột:

Các hợp chất ức chế LTA4H hoặc đối chứng chất dẫn thuốc (30% PEG200 (70%), 5% Glucoza) được dùng bằng đường miệng (p.o.) ở liều lượng 0,3mg/kg với chuột C57BL/6 cái (Charles River France). Ba giờ sau khi dùng hợp chất, lấy máu chuột lần cuối và thu máu vào các ống được heparin hóa. Pha loãng máu thu được theo tỷ lệ 1:3 trong môi trường RPMI, thêm vào trong đĩa nuôi cấy tế bào đáy tròn 96 giếng và ủ với 10µg/ml thể mang ion canxi A23187 (Sigma) hoặc DMSO thể tích tương đương (đối

chúng) trong 15 phút ở 37°C bằng tủ ẩm ẩm. Kết thúc quá trình ủ bằng ly tâm ở 300g trong 10 phút ở 22°C. Thu dịch nổi huyết tương, pha loãng tỷ lệ 1:10 trong chất đệm thử nghiệm và chuyển vào đĩa 96 giếng để xác định eicosanoit bằng ELISA (các thiết kế đánh giá) theo cách thức của nhà sản xuất. Phần trăm ức chế sự giải phóng LTB₄ so với đối chứng là chất dẫn thuốc được tính toán và được thể hiện cho các hợp chất thử nghiệm trong bảng 2. (Để rõ ràng: số có giá trị càng lớn ở trong bảng hai 2, sự ức chế càng mạnh)

Bảng 2

Ví dụ số	Tác động PD [%] ức chế giải phóng LTB ₄
1	-58
3	-60
4	-56
6	-78
7	-57
11	-70
12	-81
13	-55
14	-71
15	-49
16	-9
17	-47
23	-44
29	-43

Công dụng

Các hợp chất theo sáng chế, là các chất ức chế đặc biệt hoạt tính LTA₄H và do đó, hữu dụng trong việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn, thông thường là cải thiện bệnh hoặc rối loạn bằng cách ức chế LTA₄H. Các bệnh hoặc tình trạng này có thể bao gồm các rối loạn viêm và tự miễn và viêm phổi và viêm đường hô hấp.

Theo đó, các hợp chất này có thể hữu dụng trong điều trị các bệnh hoặc rối loạn sau đây: viêm cấp tính hoặc mạn tính, phản ứng phản vệ, phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến, hội chứng suy hô hấp cấp, tổn thương phổi do trung gian phức hợp miễn dịch và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm ruột (bao gồm viêm loét đại tràng,

bệnh Crohn và chấn thương sau phẫu thuật), viêm loét đường tiêu hóa, bệnh da ưa bạch cầu trung tính (bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh mủ da hoại thư, hội chứng Sweet, mụn trứng cá nặng và nổi mề đay trung tính), viêm cầu thận trung gian phức hệ miễn dịch, bệnh tự miễn (bao gồm tiểu đường phụ thuộc insulin, bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và luput ban đỏ hệ thống), viêm mạch (bao gồm nhưng không giới hạn ở viêm mạch ở da, bệnh Behcets và bệnh ban xuất huyết Henoch Schönlein), rối loạn tim mạch (bao gồm, nhưng không giới hạn ở tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, phình mạch, thiếu máu chi trầm trọng, bệnh tắc động mạch ngoại biên, tăng áp động mạch phổi và hội chứng Reynaud), nhiễm trùng huyết, đau viêm và đau thần kinh bao gồm đau viêm khớp, bệnh nha chu bao gồm viêm lợi, nhiễm trùng tai, đau nửa đầu, u tuyến tiền liệt lành tính, Hội chứng Sjogren-Larsson và các bệnh ung thư (bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh bạch cầu và u lympho, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tế bào hắc tố, ung thư biểu mô thận, u vùng đầu và cổ và ung thư đại trực tràng).

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong điều trị viêm cấp tính hoặc mạn tính cụ thể là các rối loạn tự miễn chẳng hạn như các rối loạn viêm trung tính vô trùng, bệnh viêm ruột (bao gồm including viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), bệnh da liễu trung tính (bao gồm bệnh mủ da hoại thư và mụn trứng cá nghiêm trọng), viêm mạch, viêm khớp dạng thấp, gút và các bệnh tim mạch.

Chế phẩm kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời, hoặc trước hoặc sau, với một hoặc nhiều hoạt chất điều trị bệnh. Hợp chất theo sáng chế có thể dùng riêng biệt, theo đường dùng giống hoặc khác nhau, hoặc cùng trong dược phẩm như các hoạt chất khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm thành phần hoạt tính duy nhất hoặc trong thể liên hợp với, ví dụ làm tá dược với, các dược chất khác ví dụ hoạt chất điều hòa hoặc ức chế miễn dịch, ví dụ để điều trị hoặc ngăn ngừa thải ghép đồng loài hoặc

khác loài cấp tính hoặc mạn tính hoặc viêm hoặc các rối loạn tự miễn, hoặc hoạt chất hóa học điều trị bệnh, ví dụ hoạt chất chống tăng sinh tế bào ác tính.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng khi kết hợp với chất ức chế COX, chất đối vận của thụ thể Xysteinyl-Leukotrien (bao gồm Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast), chất ức chế leukotrien C4 syntaza (LTC4S), statin, sulfasalazin, Mesalamin, chất ức chế canxi - thần kinh, ví dụ xyclosporin A hoặc FK 506; chất ức chế mTOR, ví dụ rapamycin, 40-O-(2-hydroxyetyl)-rapamycin, biolimus-7 hoặc biolimus-9; ascomycin có đặc tính ức chế miễn dịch, ví dụ ABT-281, ASM981; corticosteroid; xyclophosphamid; azathiopren; metotrexat; leflunomit; mizoribin; axit hoặc muối mycophenolic; mycophenolat mofetil; chất ức chế IL-1beta.

Thuật ngữ “dùng chung” hoặc “dùng kết hợp” hoặc tương tự như được dùng ở đây nghĩa là bao gồm việc dùng các hoạt chất điều trị bệnh được chọn cho một bệnh nhân, và được dùng để chỉ bao gồm các chế độ điều trị trong đó các chất này không nhất thiết là được dùng theo cùng một con đường hoặc cùng lúc.

Thuật ngữ “chế phẩm kết hợp” như được sử dụng ở đây nghĩa là sản phẩm mà là kết quả từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả chế phẩm kết hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt tính. Thuật ngữ “chế phẩm kết hợp cố định” nghĩa là thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất có công thức (I) và đồng hoạt chất, cả hai được dùng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng phần đơn hoặc dạng liều. Thuật ngữ “chế phẩm kết hợp không cố định” nghĩa là thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất có công thức (I) và đồng hoạt chất, được dùng cả cho bệnh nhân dưới dạng phần riêng đồng thời hoặc cùng lúc hoặc liên tục mà không có giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này mang lại mức độ có tác dụng điều trị bệnh của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Chế phẩm kết hợp không cố định dùng cho điều trị bệnh phối hợp, ví dụ dùng ba hoặc nhiều hơn ba thành phần hoạt tính.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất điều trị bệnh khác dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc liên tiếp trong điều trị bệnh. Theo một phương án, việc điều trị bệnh này là điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi LTA4H. Các sản phẩm được đề xuất dưới dạng chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt

chất điều trị bệnh khác cùng nhau trong cùng dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt chất điều trị bệnh khác ở dạng riêng biệt, ví dụ ở dạng bộ kit.

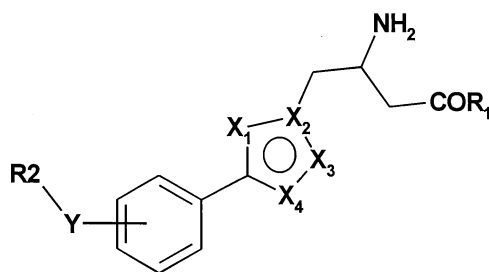
Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt chất điều trị bệnh khác. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa tá dược được dụng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ kit chứa phương tiện để giữ riêng biệt các dược phẩm này, chẳng hạn như dụng cụ chứa, bình phân chia, hoặc gói giấy kim loại phân chia. Ví dụ bộ kit này là vi, như được dùng thông thường để đóng gói các viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng theo các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, để dùng các dược phẩm riêng biệt ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng biệt so với dược phẩm khác. Để hỗ trợ sự tuân thủ, bộ kit theo sáng chế thông thường là có các hướng dẫn sử dụng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó;



(I)

trong đó:

R₁ là OH hoặc NH₂;

Y là O, S hoặc CH₂;

X₁, X₂, X₃ và X₄ là N; hoặc

X₁, X₂, X₃ và X₄ được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X₁, X₂, X₃ hoặc X₄ là N hoặc NH;

R₂ là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; C₃-C₆ xycloalkyl; phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5-6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó; trong đó R₁ là OH hoặc NH₂; Y là O; X₁, X₂, X₃ và X₄ được chọn từ N, NH, C, CH và O với điều kiện là ít nhất hai trong số X₁, X₂, X₃ hoặc X₄ là N hoặc NH; và

R₂ là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, hoặc vòng heteroaryl 5 - 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

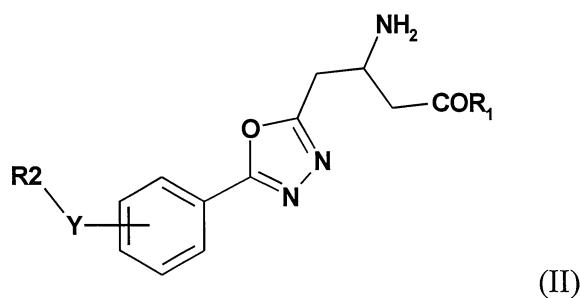
R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí para của gốc phenyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y được gắn ở vị trí meta của gốc phenyl.

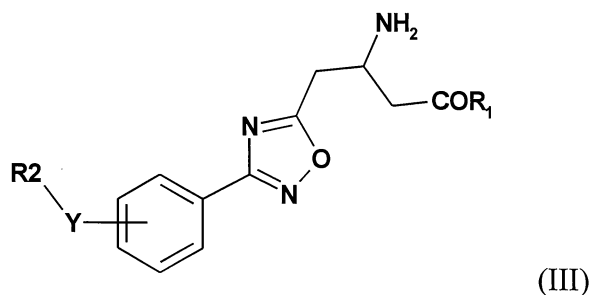
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó; trong đó R1 là OH hoặc NH₂; Y là CH₂; X1, X2, X3 và X4 là N; và R2 là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng phenyl; hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó,



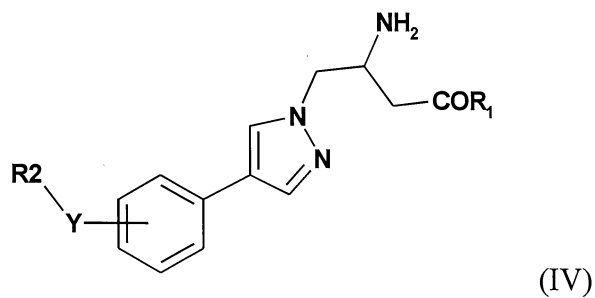
trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định ở điểm 1.

7. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó,



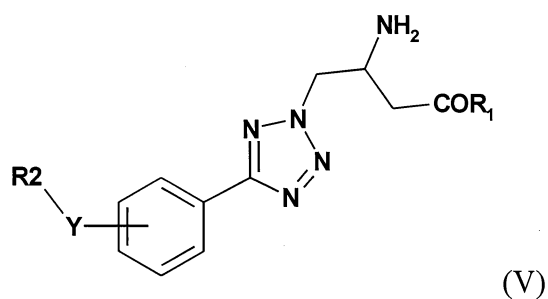
trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định ở điểm 1.

8. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (IV) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định ở điểm 1.

9. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là hợp chất có công thức (V) hoặc muối được dụng của nó;



trong đó các biến R1, R2 và Y có nghĩa như được xác định ở điểm 1; hoặc
trong đó R1 là OH; Y là O; và

R2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy; hoặc

R2 là heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi 5 - 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, heteroaryl này tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc halogen.

10. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R1 là OH; Y là O; và R2 là vòng pyridyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc halogen.

11. Hợp chất theo điểm 1 và/hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-yl)-phenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)-butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(4-clophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(3-clo-4-flophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(3-phenoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(3-phenetoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-phenetoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;

axit (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[d]thiazol-2-yloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-diflophenoxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (S)-3-amino-4-(5-(4-(p-tolyloxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-flophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy) phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic;
 axit (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic;
 (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamit;
 axit (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic; và
 axit (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic.

12. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là axit (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic.

13. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là axit (R)-3-amino-4-(5-(4-phenetoxypheyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic.

14. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là axit (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clophenoxy)-phenyl)-2H-tetrazol-2-yl)butanoic.

15. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

16. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng hoạt chất điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế miễn dịch hoặc chất điều biến miễn dịch hoặc chất kháng viêm khác, hoặc chất hóa trị liệu.